Д.А. Харкевич

ФАРМАКОЛОГИЯ

Рекомендовано УМО по медицинскему
и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебника
для студентов медицинских вузов

Учебник для вузов

Издание девятое,
переработанное, дополненное и исправленное

МОСКВА
Издательская группа

ПРЕДИСЛОВИЕ

Благодаря высокому темпу развития фармакологии практическая медицина обогатилась множеством высокоэффективных лекарственных средств. Большие успехи достигнуты в области фундаментальных исследований, направленных на выяснение принципов действия лекарственных веществ и создание рациональной основы для их лечебного и профилактического применения. Учитывая, что фармакотерапия является универсальным методом лечения большинства заболеваний, знание фармакологии абсолютно необходимо для врача любой специальности. Хорошая ориентировка в фармакологии важна и потому, что современные препараты обладают очень высокой активностью, и поэтому неправильное назначение их может нанести значительный вред больному. В связи с этим крайне важна серьезная подготовка студентов-медиков в области фармакологии. Фундаментальные проблемы фармакологии студенты изучают на III курсе. Затем они знакомятся с ее практическим аспектом – с фармакотерапией. Естественно, что последняя должна быть в центре внимания всех клинических кафедр с III по VI курс. Завершается подготовка изучением на VI курсе клинической фармакологии. Только такая преемственность и непрерывность обучения фармакологии могут обеспечить знание этой важнейшей дисциплины и умение эффективно использовать приобретенные знания при решении конкретных задач фармакотерапии.

Предлагаемый учебник содержит основы фармакологии с некоторыми элементами фармакотерапии. В нем кратко изложены наиболее важные разделы современной фармакологии и дана характеристика основных представителей каждой группы лекарственных средств.

Настоящее издание учебника по сравнению с предыдущим переработано и дополнено новыми данными, препаратами и главами.

Учебник предназначен для студентов медицинских институтов и медицинских факультетов университетов. По структуре и содержанию он соответствует программе по фармакологии для студентов III курса, утвержденной Министерством здравоохранения РФ. Надеюсь, что книга будет также полезна для врачей и фармацевтов.

Пользуюсь приятной возможностью поблагодарить моих дорогих сотрудников за участие в обсуждении многих глав учебника, а также за помощь в подготовке иллюстративного материала и техническое оформление рукописи.

Д.А. Харкевич,
ноябрь 2005 г., Москва

УДК 615(075.8)
ББК 52.81 я73
Х20

1-е издание — 1980 г.
2-е издание (стереотипное) — 1981 г.
2А — перевод на латышский язык — 1984 г.
3-е издание — 1987 г.
3А — перевод на румынский язык — 1990 г.
4-е издание — 1993 г.
5-е издание (стереотипное) — 1996 г.
6-е издание — 1999, 2000, 2001, 2002 гг.
7-е издание — 2002, 2003 гг.
8-е издание — 2004, 2005 гг.

Харкевич Д.А.
Х20 Фармакология: Учебник. — 9-е изд., перераб., доп. и испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 736 с.: ил.
ISBN 5-9704-0264-8

Девятое издание учебника существенно переработано и дополнено многими новыми данными. Учебник включает разделы о лечении и профилактике остеопороза, о фармакологии мозгового кровообращения, о новых гиполипидемических препаратах, о фармакотерапии ожирения, о новых негликозидных кардиотониках, о перспективах генной терапии и многие другие. Обсуждаются современные представления о принципах фармакотерапии ряда заболеваний. Механизм действия веществ рассматривается на основе последних достижений фундаментальной фармакологии.

Предназначен студентам высших медицинских учебных заведений.

УДК 615(075.8)
ББК 52.81 я73

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

ISBN 5-9704-0264-8

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006
© Харкевич Д.А., 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАКОЛОГИИ И ЕЕ ЗАДАЧИ. ПОЛОЖЕНИЕ СРЕДИ ДРУГИХ МЕДИЦИНСКИХ ДИСЦИПЛИН. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология[1] – это наука о взаимодействии химических соединений с живыми организмами. В основном фармакология изучает лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Одна из важнейших задач фармакологии заключается в изыскании новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

Диапазон фармакологических исследований очень широк. Он включает изучение влияния веществ на биологические системы разной сложности – от целостного организма до отдельных клеток, субклеточных образований, рецепторов и ферментов. Изменения в функционировании биологической системы, вызванные химическими веществами, служат проявлением их биологического действия (активности)[2].

Будучи медико-биологической наукой, фармакология тесно связана с разными областями экспериментальной и практической медицины. Так, фармакология оказывает большое влияние на развитие многих других медико-биологических дисциплин, особенно физиологии и биохимии. Например, с помощью вегетотропных веществ удалось раскрыть тонкие механизмы синаптической передачи, осуществляемой при участии медиаторов. Получение веществ, позволяющих направленно блокировать определенные ферменты или ускорять их синтез, способствовало развитию энзимологии. Многие сложные функции центральной нервной системы (ЦНС) стали доступны для изучения благодаря нейротропным средствам. Для экспериментаторов основная ценность фармакологических веществ заключается в том, что они предоставляют

---

[1] От греч. *pharmacon* – лекарство, *logos* – учение (здесь и далее термины даются в латинской транскрипции).

[2] Словосочетание «биологическое действие» веществ часто заменяют словосочетанием «физиологическое действие».

широкие возможности для управления многими биохимическими и физиологическими процессами и анализа механизмов, лежащих в их основе.

Очень велико значение фармакологии для практической медицины. В результате создания значительного ассортимента высокоэффективных препаратов фармакотерапия стала универсальным методом лечения большинства заболеваний. Широкое распространение в медицине получили средства, угнетающие и возбуждающие центральную и периферическую нервную систему; повышающие и понижающие артериальное давление; стимулирующие сердечную деятельность, дыхание; регулирующие кроветворение, свертывание крови, обменные процессы и др. Важную роль играют противомикробные и противопаразитарные средства, применяемые для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Прогресс фармакологии неизбежно сказывается на развитии клинических дисциплин. Так, появление средств для наркоза, местных анестетиков, курареподобных средств, ганглиоблокаторов и других препаратов способствовало успеху хирургии. Качественно новый этап в развитии психиатрии связан с открытием психотропных средств. Выделение и синтез гормональных веществ существенно изменили результаты лечения пациентов с эндокринными заболеваниями. Эффективное лечение бактериальных инфекций стало возможным только после получения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Пересадку органов удалось осуществить главным образом благодаря созданию иммунодепрессивных средств. Таких примеров можно привести много (табл. 1.1).

В связи с большой значимостью фармакотерапии для практической медицины знание фармакологии абсолютно необходимо для врача любой специальности. Это приобрело особое значение еще и потому, что большинство современных лекарственных веществ обладают очень высокой активностью, поэтому малейшая неточность в их назначении может стать причиной неблагоприятных эффектов, пагубно отражающихся на состоянии пациента.

Значение фармакологии для клиники подчеркивается и тем, что за последние годы в самостоятельную дисциплину выделилась клиническая фармакология, изучающая взаимодействие лекарственных веществ с организмом человека (преимущественно в условиях патологии).

Естественно, что важнейшей задачей фармакологии является изыскание новых лекарственных средств. Основной путь их создания – это химический синтез. Используются также природные соединения из растений, тканей животных, минералов. Многие ценные препараты являются продуктами жизнедеятельности грибов, микроорганизмов. Важнейшую роль играют клеточная и генная инженерия. Поиск и испытание новых лекарственных средств основываются на тесном сотрудничестве фармакологов с химиками и клиницистами.

Все сказанное объясняет разнообразие научных направлений, разрабатываемых в фармакологии. Это могут быть как фундаментальные проблемы, посвященные изучению механизма действия веществ, так и прикладные и даже практические аспекты, связанные с получением новых препаратов и их внедрением в медицинскую практику.

Прогресс в области лекарствоведения привел к тому, что выделился и в той или иной степени обособился ряд научных дисциплин и направлений. К ним относятся, помимо экспериментальной и клинической фармакологии, фармация[1],

---

[1] Фармация объединяет комплекс дисциплин: фармацевтическую химию, фармакогнозию (наука о лекарственном сырье растительного и животного происхождения), технологию лекарственных форм и галеновых препаратов, организацию фармацевтического дела.

Таблица I.1. Некоторые новые препараты и открытия в области фармакологии (XX в.)

30-е годы	40-е годы	50-е годы	60-е годы	70-е годы	80-е годы	90-е годы
Сульфаниламиды Инсектицид ДДТ Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов Дифенин Антихолинэстеразные свойства ФОС Гипотензивная активность препаратов раувольфии Лидол	Пенициллин Хлортетрациклин Стрептомицин ПАСК Механизм противомикробного действия сульфаниламидов Кортизон Лилокаин Применение кураре в анестезиологии Декаметоний Гексаметоний Тетурам Противобластомная активность азотистых ипритов Выделение кристаллического витамина B_{12}	Аминазин Галоперидол Мепробамат Хлордиазепоксид Диазепам Резерпин Имипрамин Ингибиторы МАО Фторотан Промедол Бутадион Изониазид Левомицетин Нистатин Гризеофульвин Противодиабетические средства из группы сульфонилмочевины Дексаметазон Анаболические стероиды Изадрин Первый β-адреноблокатор Октадин Дихлотиазид Метронидазол Гормональные контрацептивные средства для энтерального введения Сарколизин Допан Меркаптопурин	Цефалоспорины Рифамицины Полусинтетические пенициллины Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов Синтез инсулина Леводопа Блокаторы кальциевых каналов Карбамазепин Метоклопрамид Фентанил Пентазоцин Индометацин Диклофенак-натрий Метилдофа Празозин Фуросемид	Простагландины Блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ангиотензин-превращающего фермента Ингибирующее влияние нестероидных противовоспалительных средств на синтез простагландинов Выделение эндогенных опиоидных пептидов Система простациклин–тромбоксан Ацикловир Циметидин Этмозин Ингибиторы биосинтеза холестерина (статины)	Активаторы калиевых каналов Ингибиторы протонового насоса клеток слизистой оболочки желудка Эндотелиальный релаксирующий фактор (NO) Предсердный натрийуретический фактор Зидовудин (азидотимидин) Биотехнологическое получение инсулина человека Тканевый активатор профибринолизина Блокатор NMDA-рецепторов (дизоцилпин) Фторхинолоны Ингибиторы 5α-редуктазы (финастерид)	Получение рекомбинантных колониестимулирующих факторов Синтез избирательных ингибиторов циклооксигеназы-2 Создание непептидных блокаторов ангиотензиновых рецепторов Синтез ингибиторов NO-синтетазы Новый тип противорвотных средств – блокаторов 5-HT_3-рецепторов Блокаторы рецепторов ФАТ Ингибиторы синтеза лейкотриенов и блокаторы их рецепторов Анксиолитики – блокаторы ССК-рецепторов Открытие роли NMDA-рецепторов в противопаркинсоническом действии мидантана Созданы первые препараты из группы антисенсовых олигонуклеотидов

токсикология[1], иммунофармакология, фармакогенетика, химиотерапия инфекций, химиотерапия опухолевых заболеваний и др.

История фармакологии столь же продолжительна, как и история человечества. В течение многих тысячелетий поиск, изготовление и применение лекарственных препаратов (обычно растительного происхождения) проводились эмпирически. Однако уже в IX в. арабы предприняли попытку систематизации и стандартизации использовавшихся в то время препаратов. С этой целью были созданы специальные книги, являющиеся прообразом современной фармакопеи. В Европе первая печатная фармакопея была издана в Италии в XV в. Затем фармакопеи появились в Англии (XVII в.), Франции (XVII в.), России (XVIII в.), США (XIX в.). Значительным шагом вперед явились выделение в начале XIX в. очищенных алкалоидов (морфин, хинин и др.) и первый синтез органического вещества (мочевина). Столь же важным событием было внедрение в начале XIX в. в фармакологические исследования экспериментов на животных. В середине прошлого века в Юрьевском (Тартуском) университете была организована первая в мире лаборатория экспериментальной фармакологии. Все это создало необходимую основу для становления научной фармакологии.

Постепенно число фармакологических лабораторий увеличивается. Расширяются исследования по изучению механизма и локализации действия веществ. Создаются новые препараты. Так, начиная с 40-х годов XIX в. в медицинскую практику были внедрены первые средства для наркоза (эфир, хлороформ, азота закись), снотворное средство хлоралгидрат, местноанестезирующее средство кокаин, антиангинальный препарат нитроглицерин и ряд других веществ.

В начале XX в. были сформулированы основные принципы химиотерапии инфекций, оказавшие важнейшее влияние на ее дальнейшее развитие. Синтезируется первый противосифилитический препарат сальварсан. В это же время выделен первый витамин (B_1). Появились первые противоаритмические средства (хинидин).

20-е годы знаменательны получением инсулина и открытием пенициллина. В 30-е годы крупным событием стало установление антибактериальной активности у сульфаниламидов. К этому же периоду относится синтез высокоэффективного инсектицида ДДТ (см. табл. I.1).

Наиболее значительными достижениями 40-х годов являются получение и внедрение в практику пенициллина, стрептомицина и других антибиотиков; выделение глюкокортикоидов и их применение в качестве противовоспалительных и противоаллергических средств; установление противобластомной активности у азотистых ипритов; применение кураре в анестезиологии и создание синтетических курареподобных средств; выделение кристаллического витамина B_{12}.

Большие успехи фармакологии относятся к 50-м годам. Прежде всего следует отметить создание первых эффективных психотропных средств (аминазин, мепробамат, имипрамин и др.). Начинается стремительное развитие фундаментальной и клинической психофармакологии. В этом же десятилетии были синтезированы первые противодиабетические средства для приема внутрь, первые β-адреноблокаторы, анаболические стероиды. Получены эффективные противобластомные средства – алкилирующие вещества и антиметаболиты. Предложены гормональные контрацептивные средства для энтерального применения.

[1] Наука о ядах (от греч. *toxicon* – яд).

Высокий темп исследований сохраняется и в последующие два десятилетия. В 60-е годы арсенал противомикробных средств пополнили полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, рифамицины. Большое внимание привлекли новые группы препаратов — блокаторы кальциевых каналов и блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов. Синтезируется значительное число активных нестероидных противовоспалительных средств. Внедряются в практику многие анксиолитики бензодиазепинового ряда, а также препараты для нейролептанальгезии.

В 70-е годы широко разворачиваются исследования простагландинов, некоторые из них начинают применять в акушерско-гинекологической практике. В этот период сделан ряд крупных открытий. Так, было установлено ингибирующее влияние нестероидных противовоспалительных средств на синтез простагландинов; открыта система простациклин—тромбоксан; выделены эндогенные опиоидные пептиды. Созданы первые блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ангиотензинпревращающего фермента. Синтезирован высокоэффективный противогерпетический препарат ацикловир. Появились первые избирательные ингибиторы синтеза холестерина (статины).

Достаточно плодотворными оказались и 80-е годы. Для лечения язвенной болезни был создан принципиально новый тип препаратов — ингибиторы протонового насоса. Открыта способность ряда препаратов активировать калиевые каналы и показана их эффективность при терапии артериальной гипертензии. Выделены эндотелиальные релаксирующий и констрикторный факторы, а также натрийуретический фактор предсердий. Создан фибринолитический препарат избирательного действия — тканевый активатор профибринолизина. Установлено, что в эксперименте некоторые блокаторы определенного подтипа глутаматных рецепторов, так называемых NMDA-рецепторов, предупреждают дегенеративные изменения нейронов ЦНС при ишемии. Получены эффективные противомикробные средства — фторхинолоны. Создан ингибитор 5α-редуктазы финастерид, применяемый при гиперплазии предстательной железы. Показано благоприятное влияние на больных СПИДом препарата зидовудина (азидотимидина). Биотехнологическими методами был получен инсулин человека.

В 90-х годах в медицинскую практику были внедрены рекомбинантные колониестимулирующие факторы. Создана новая группа противовоспалительных средств — избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2. Получены препараты, влияющие на систему лейкотриенов: ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон), а также блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст). Синтезирован непептидный блокатор ангиотензиновых рецепторов (лозартан). Созданы гипотензивные средства, избирательно взаимодействующие с имидазолиновыми рецепторами (моксонидин). Открыта роль NO в действии нитроглицерина, натрия нитропруссида. Синтезированы ингибиторы NO-синтетазы. Получены блокаторы рецепторов фактора, активирующего тромбоциты. В качестве противорвотных средств нового типа действия были предложены блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов. Появились новые цефалоспорины, полусинтетические аналоги эритромицина и многие другие препараты. Создан первый препарат (витравен) на основе принципа «антисенсовых олигонуклеотидов».

В конце XX — начале XXI века в практическую медицину были внедрены новые препараты моноклональных антител [алемтузумаб (кампат), омализумаб (ксолейр), адалимумаб (хумира) и др.], кардиотоник, сенсибилизирующий миофибриллы сердца к ионам кальция (левосимендан), брадикардический препарат ивабрадин, препарат, уменьшающий всасывание холестерина в кишечнике (эзе-

тимиб). Появились новые антибиотики групп карбапенемов (панипенем, фаропенем) и трибактамов (тринемов) (санфетринем). Созданы глюкокортикоидные препараты местного действия нового типа, быстро разрушающиеся ферментами организма при их абсорбции (лотепреднол, циклезонид и др.).

Даже такой краткий обзор достижений фармакологии дает представление о необычайно высоких темпах ее развития и о первостепенной значимости для медицинской науки и здравоохранения.

2. КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В Древней Руси долгое время основными советчиками в использовании лекарственных средств были странники, знахари, волхвы. Естественно, что они располагали лишь случайными данными и их рекомендации обычно не были достаточно обоснованы. Постепенно накапливались знания о лекарствах. Особенно активно собирали и систематизировали имевшиеся сведения о лечебных травах монахи. Стали появляться первые рукописные труды по лекарствоведению (травники), например «Изборник Святослава» (1073), травник, известный под названием «Благопрохладный вертоград»[1] (1534). Эти и подобные им сочинения содержат описание заморских и русских лекарств (зелий) того времени.

В допетровской Руси лекарственные средства находились главным образом в руках лекарей и знахарей. Однако сохранившиеся документы свидетельствуют о том, что снабжение лекарствами в значительной степени осуществлялось и через специальные зелейные лавки. В 1581 г. в Москве была открыта первая аптека. В начале XVII в. в Москве был учрежден Аптекарский приказ, который ведал медицинским делом страны, в том числе заготовкой и закупкой лекарств. Появляются первые аптекарские огороды, где культивировали лекарственные растения.

Большое значение в развитии лекарствоведения имели реформы Петра I. Так, специальным указом в Москве были открыты 8 аптек, вне которых торговать лекарствами было запрещено. Создаются новые аптекарские огороды. Самый большой аптекарский огород был организован в Санкт-Петербурге (в настоящее время это территория Ботанического сада РАН). При Петре I вместо Аптекарского приказа была образована Аптекарская канцелярия, которая позднее стала называться Медицинской коллегией, а затем Медицинской канцелярией.

Для унификации изготовления и качества лекарственных средств в 1778 г. издается первая Государственная фармакопея[2] на латинском, а в 1866 г. — на русском языке.

Первое отечественное руководство по лекарствоведению издано в 1783 г. Называлось оно «Врачебное веществословие или описание целительных растений, во врачевстве употребляемых...» (рис. I.1). Автором его был акушер-гинеколог проф. Н.М. Максимóвич-Амбодик (Санкт-Петербург).

Однако основные отечественные руководства по лекарствоведению появились только после открытия университетов, в которых стали преподавать эту дисциплину.

---

[1] Вертоград — сад.

[2] От греч. *pharmacon* — лекарство, *poieo* — делаю. Государственная фармакопея содержит перечень основных лекарственных средств, выпускаемых в стране, с указанием утвержденной номенклатуры, химической структуры соединений, а также стандартов, норм и методов, на основе которых контролируются качество лекарственных средств и правильность их дозировки.

В конце XVIII – начале XIX в. стала развиваться научная фармакология. Большая заслуга в становлении отечественной фармакологии принадлежит профессорам Р. Бухгейму, А.П. Нелюбину, А.А. Иовскому, А.А. Соколовскому, В.И. Дыбковскому, О.В. Забелину, Е.В. Пеликану, И.М. Догелю и др. Благодаря им экспериментальные методы стали использовать как в научной работе, так и в преподавании фармакологии.

Зародилась экспериментальная фармакология в Юрьевском (Тартуском) университете. Как уже отмечалось, здесь в 1849 г. Р. Бухгеймом (1820–1879) была создана первая в мире лаборатория экспериментальной фармакологии.

Крупнейшим медицинским научным центром в России была Медико-хирургическая академия[1] в Санкт-Петербурге. Она объединяла блестящую плеяду ученых, в том числе ряд фармакологов. Так, А.П. Нелюбин (1785–1858) известен своими исследованиями кавказских минеральных вод и 3-томным руководством «Фармакография, или химико-врачебные предписания приготовления и употребления новейших лекарств» (первое издание вышло в 1827 г.; рис. I.2).

О.В. Забелин (1834–1875) организовал при академии специальную фармакологическую лабораторию. Здесь был выполнен ряд экспериментальных работ, в том числе 11 диссертаций. Е.В. Пеликан (1824–1884), будучи профессором судебной химии и токсикологии, прославился работами по изучению механизма действия кураре и препаратов строфанта.

ВРАЧЕБНОЕ
ВЕЩЕСТВОСЛОВІЕ
или
ОПИСАНІЕ ЦѢЛИТЕЛЬНЫХЪ РАСТѢНІЙ
во врачевствѣ употребляемыхъ, съ изъясненіемъ пользы и употребленія оныхъ, и присоединеніемъ рисунковъ, природному виду каждаго растѣнія соотвѣтствующихъ.
ПО ВЫСОЧАЙШЕМУ ПОВЕЛѢНІЮ
сочинилъ
Врачебной науки Докторъ
и повивальнаго искусства Профессоръ
Несторъ Максимовичь-Амбодикъ.
КНИГА I.

Печатано въ Типографіи Морскаго Шляхетнаго Кадетскаго Корпуса, во Градѣ С. Петра, 1783 года.

Рис. I.1. Титульный лист первого русского учебника по лекарствоведению Н. Максимовича-Амбодика «Врачебное веществословие» (1783).

ФАРМАКОГРАФІЯ
или
Химико-Врачебныя предписанія
приготовленія и употребленія
НОВѢЙШИХЪ
ЛѢКАРСТВЪ,
Изданная
Александромъ Нелюбинымъ,
Докторомъ Медицины, Ординарнымъ Профессоромъ при Императорской Медико-Хирургической Академіи, Членомъ Медицинскаго Совѣта, Коллежскимъ Совѣтникомъ и Кавалеромъ.

САНКТПЕТЕРБУРГЪ,
при Императорской Академіи Наукъ
1827.

Рис. I.2. Титульный лист первого издания учебника А.П. Нелюбина «Фармакография» (1827).

[1] В 1881 г. преобразована в Военно-медицинскую академию.

В 1835 г. вышел в свет учебник московского фармаколога А.А. Иовского (1796–1884) «Начертание общей фармакологии» (рис. I.3). Экспериментальная фармакология в Московском университете стала развиваться благодаря работам А.А. Соколовского (1822–1891), посвященным вопросам нейрофармакологии. Его перу принадлежат также руководства «Курс органической фармакодинамики» (1869), «Неорганическая фармакология» (1871) и др. (рис. I.4 и I.5).

В Киевском университете начало экспериментальной фармакологии было положено В.И. Дыбковским (1830–1870), который интересовался в основном фармакологией кардиотропных веществ. В.И. Дыбковский является автором лекций по фармакологии (1871; рис. I.6).

Профессор Казанского университета И.М. Догель (1830–1916) выполнил ряд фундаментальных исследований по сравнительной анатомии, физиологии и фармакологии сердечно-сосудистой системы. В одной из своих работ И.М. Догель впервые показал возможность рефлекторного воздействия веществ на внутренние органы.

Большую роль в развитии фармакологии сыграли экспериментальные и клинические работы ряда крупных физиологов и клиницистов. Так, хорошо известны исследования средств для наркоза, выполненные знаменитым хирургом Н.И. Пироговым и физиологом А.М. Филомафитским. Ряд интересных работ в области фармакологии нейротропных средств принадлежит основоположнику отечественной физиологии И.М. Сеченову. Выдающийся русский терапевт С.П. Боткин с сотрудниками проводил широкое изучение кардиотропных средств.

НАЧЕРТАНІЕ
ОБЩЕЙ
ФАРМАКОЛОГІИ,
ИЗДАННОЕ
АЛЕКСАНДРОМЪ ІОВСКИМЪ.

МОСКВА,
въ типографіи Лазаревыхъ
Института Восточныхъ языковъ.
1835.

Рис. I.3. Титульный лист учебника А.А. Иовского «Начертание общей фармакологии» (1835).

КУРСЪ
ОРГАНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ,
ОСНОВАННОЙ
НА
ХИМИКО-ФИЗІОЛОГИЧЕСКИХЪ НАЧАЛАХЪ,
СОСТАВИЛЪ
Д-ръ А. Соколовскій
Ор. профессоръ Московскаго Университета.

МОСКВА.
[illegible]
1869.

Рис. I.4. Титульный лист учебника А.А. Соколовского «Курс органической фармакодинамики» (1869).

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ

ФАРМАКОЛОГІЯ,

ОСНОВАННАЯ

НА

ХИМИКО-ФИЗІОЛОГИЧЕСКИХЪ НАЧАЛАХЪ.

А. А. Соколовскаго

Орд. Проф. Московскаго Университета

МОСКВА.
Въ Синодальной Типографіи, на Никольской улицѣ.
1871.

Рис. I.5. Титульный лист учебника А.А. Соколовского «Неорганическая фармакология» (1871).

ФАРМАКОЛОГІЯ.

ЛЕКЦІИ

ПРОФЕССОРА КІЕВСКАГО УНИВЕРСИТЕТА

В. И. ДЫБКОВСКАГО,

изданныя после его смерти

В. Проценко и Ѳ. Шпангеевымъ.

подъ редакціей Гг. профессоровъ

В. А. БЕЦА, П. И. ПЕРЕМЕЖКО и Н. А. ХРЖОНЩЕВСКАГО.

КІЕВЪ.
Тип. И. и А. Давиденко (аренд. С. Кульженко и В. Давиденко).
1871.

Рис. I.6. Титульный лист лекций В.И. Дыбковского «Фармакология» (1871).

Значительное влияние на развитие отечественной фармакологии оказал И.П. Павлов. Он начал свою деятельность в области фармакологии в клинике С.П. Боткина, где руководил экспериментальной лабораторией в течение 11 лет (1879–1890). Здесь под руководством И.П. Павлова изучались сердечные гликозиды, жаропонижающие средства, ряд ионов и др.

С 1890 по 1895 г. И.П. Павлов возглавлял кафедру фармакологии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. Таким образом, он работал в области экспериментальной фармакологии в течение 16 лет. Многие из его учеников стали известными фармакологами: В.В. Савич, И.С. Цитович, Д.А. Каменский и др. Интерес к фармакологии И.П. Павлов сохранил в течение всей жизни. Он по праву считается одним из основоположников психофармакологии. Впервые в истории науки И.П. Павлов и его сотрудники изучали влияние веществ (бромидов, кофеина) на высшую нервную деятельность у здоровых животных и при экспериментально вызванных неврозах. Высокой оценки заслуживают работы школы И.П. Павлова, посвященные исследованию воздействия разнообразных веществ – кислот, щелочей, спирта этилового, горечей – на пищеварение.

Яркой личностью в истории фармакологии был Н.П. Кравков (1865–1924). Он был избран заведующим кафедры фармакологии Военно-медицинской академии вскоре после И.П. Павлова (в 1899 г.) и руководил ею в течение 25 лет, до последних дней своей жизни. Н.П. Кравков отличался необычайно широким научным диапазоном. Это был выдающийся ученый, хорошо чувствовавший новые, прогрессивные направления развития науки. Большое внимание Н.П. Кравков уделял проблемам общей фармакологии: выяснению зависимости биологического эффекта от дозы и концентрации веществ, комбинированному действию фармакологических

НИКОЛАЙ ПАВЛОВИЧ КРАВКОВ (1865–1924).
Основоположник отечественной фармакологии.

средств и др. Значительный интерес представляют его работы по изучению зависимости между структурой соединений (в том числе их пространственной конфигурацией) и их физиологической активностью. Н.П. Кравков положил начало исследованиям в области «патологической фармакологии» — изучению фармакодинамики и фармакокинетики веществ на фоне экспериментально вызванных патологических состояний (например, атеросклероза, воспаления). Кроме того, в лаборатории Н.П. Кравкова исследовалось действие веществ на изолированное сердце, почку, селезенку людей, умерших от различных заболеваний (инфекционных и др.). Многие исследования были посвящены фармакологии сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез, обмена веществ. Несомненный интерес представляют работы Н.П. Кравкова по токсикологии (изучение кавказских бензинов, некоторых боевых отравляющих веществ).

Характерной чертой деятельности Н.П. Кравкова являлось его постоянное стремление приблизить данные экспериментальной фармакологии к практической медицине. Так, он впервые предложил препарат для внутривенного наркоза (гедонал). Ему принадлежит также идея комбинированного наркоза (гедонал с хлороформом).

Н.П. Кравков был блестящим лектором и педагогом. Он написал 2-томное руководство «Основы фармакологии», которое многократно переиздавалось и служило настольной книгой многим поколениям врачей и фармакологов (рис. I.7). Н.П. Кравков создал большую школу фармакологов (С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.П. Николаев, Г.Л. Шкавера и др.). Научная деятельность Н.П. Кравкова была высоко оценена советским правительством. В 1926 г. ему присуждена (посмертно) премия им. В.И. Ленина. Н.П. Кравков по праву считается основоположником отечественной фармакологии.

Развитие отечественной фармакологии связано с деятельностью многих других крупных ученых. Так, в I Ленинградском медицинском институте в течение 43 лет кафедрой фармакологии руководил А.А. Лихачев (1866–1942). Он выполнил ряд важных работ по фармакологии теплообмена и газообмена у человека, а также по токсикологии боевых отравляющих веществ.

Многие годы посвятил фармакологии ученик И.П. Павлова профессор В.В. Савич (1874–1936). С 1921 по 1935 г. он возглавлял кафедру фармакологии Ленинградского ветеринарного института, а с 1924 г. (после смерти Н.П. Кравкова) — отдел фармакологии ГИЭМ (затем ВИЭМ[1]). В.В. Савич и его сотрудники проводили

[1] Всесоюзный институт экспериментальной медицины (в настоящее время Институт экспериментальной медицины РАМН).

ОСНОВЫ

ФАРМАКОЛОГІИ

Н. П. Кравкова,

Профессора ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи

Часть I.

ИЗДАНІЕ ПЕРВОЕ

Изданіе К. Л. Риккера.
Спб., Невскій пр., № 14.

[illegible]
1904.

Рис. I.7. Титульный лист первого издания руководства Н.П. Кравкова «Основы фармакологии» (часть I, 1904).

исследования по фармакологии водного обмена, вегетативной иннервации, условных рефлексов, фармакологии магния, камфоры, скипидара, а также в других областях. Под редакцией В.В. Савича были переизданы «Основы фармакологии» Н.П. Кравкова. Одним из сотрудников В.В. Савича была профессор М.М. Николаева, которая впоследствии в течение ряда лет возглавляла кафедру фармакологии фармацевтического факультета I Московского медицинского института (ММИ).

Широкое признание получила деятельность М.П. Николаева (1893–1949), работавшего последний период жизни в должности профессора кафедры фармакологии I ММИ. Особый интерес представляют работы М.П. Николаева и его учеников в области «патологической фармакологии». М.П. Николаев является автором превосходного «Учебника по фармакологии» (1948), «Экспериментальных основ фармакологии и токсикологии» (1941) и др.

Профессор К.Д. Саргин (1895–1940) известен своими работами, и в том числе руководством, по биологической стандартизации лекарственного сырья и препаратов.

Многие исследования по фармакологии лекарственных средств из растительного сырья флоры Западной Сибири выполнены в Томском медицинском институте Н.В. Вершининым (1867–1951) и сотрудниками. Благодаря трудам Н.В. Вершинина в медицинскую практику была внедрена синтетическая левовращающая камфора.

В течение 33 лет кафедру фармакологии II ММИ возглавлял В.И. Скворцов (1879–1958). Его основные интересы были связаны с фармакологией вегетативной нервной системы, фармакологией снотворных средств, биохимической и общей фармакологией, а также рядом проблем по токсикологии. В.И. Скворцов является автором учебника по фармакологии, который переиздавался 8 раз.

Крупным фармакологом и токсикологом был А.И. Черкес (1894–1974), руководивший кафедрой фармакологии Киевского медицинского института в течение 28 лет. Многие годы он занимался проблемами биохимической фармакологии. Наиболее важными являются его работы о влиянии сердечных гликозидов на метаболизм нормального и патологически измененного миокарда. Значительное внимание А.И. Черкес уделял фармакологии веществ, влияющих на тонус кровеносных сосудов. Активно участвовал он и в разработке проблем промышленной и военной токсикологии. А.И. Черкес опубликовал ряд монографий и руководств.

Большое влияние на развитие отечественной фармакологии и токсикологии оказал Н.В. Лазарев (1895–1974). В течение многих лет он возглавлял лабораторию токсикологии и кафедру фармакологии Военно-морской медицинской академии, затем — лабораторию фармакологии в НИИ онкологии МЗ СССР.

Н.В. Лазарев широко известен своими работами в области промышленной токсикологии, а также исследованиями зависимости между физико-химическими свойствами веществ и их биологической активностью. Большое внимание он уделял моделированию патологических процессов и их экспериментальной терапии. Н.В. Лазарев – автор и редактор более 20 монографий, в том числе таких, как «Основы промышленной токсикологии» (1938), «Вредные вещества в промышленности» (6 изданий за 1935–1969 гг.), «Наркотики» (1940), «Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований» (1954) и др. По инициативе и под редакцией Н.В. Лазарева в 1961 г. издано 2-томное «Руководство по фармакологии». В лаборатории Н.В. Лазарева был создан ряд лекарственных препаратов (дибазол, пентоксил, метилурацил).

Широко известным фармакологом был ученик Н.П. Кравкова С.В. Аничков (1892–1981). Он руководил кафедрами фармакологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в Ленинградском санитарно-гигиеническом институте; с 1948 г. и до конца своих дней возглавлял отдел фармакологии в Институте экспериментальной медицины АМН СССР.

Научные интересы С.В. Аничкова были весьма разнообразны. В течение многих лет он занимался фармакологией медиаторных средств. Большой объем исследований был посвящен веществам, влияющим на хеморецепторы каротидных клубочков. Многие работы лаборатории С.В. Аничкова посвящены нейроэндокринологии, фармакологии трофических процессов, токсикологии БОВ. С.В. Аничков с сотрудниками опубликовал ряд монографий: «Фармакология холинорецепторов каротидного клубочка» (1962), «Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия» (1969), «Избирательное действие медиаторных средств» (1974), «Нейрофармакология» (1982). Кроме того, он совместно с М.Л. Беленьким издал «Учебник фармакологии» (1954, 1968).

С.В. Аничков воспитал большую школу фармакологов, он являлся Почетным президентом Международного и Всесоюзного научных обществ фармакологов.

Важную роль в развитии советской фармакологии сыграл ученик Н.П. Кравкова В.В. Закусов (1903–1986). На протяжении многих лет он работал на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заведовал кафедрами фармакологии в I и III Ленинградских медицинских институтах, Военно-медицинской академии в Куйбышеве, в I ММИ. В течение 25 лет он был директором Института фармакологии АМН СССР. Основные его работы посвящены исследованию влияния фармакологических средств на синаптическую передачу возбуждения в ЦНС. Большое внимание В.В. Закусов уделял фармакологии коронарного кровообращения. В.В. Закусовым и его сотрудниками предложен ряд новых психотропных препаратов, анестетиков, миорелаксантов, ганглиоблокирующих, антиангинальных и противоаритмических средств. Он является автором ряда монографий: «Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы» (1947), «Фармакология нервной системы» (1953), «Фармакология центральных синапсов» (1973) и др. В.В. Закусов опубликовал также учебник «Фармакология» (1960, 1966) и ряд учебных пособий.

В.В. Закусов был крупным организатором науки. Он создал Институт фармакологии АМН СССР, названный его именем; был одним из инициаторов и активных участников образования Всесоюзного научного общества фармакологов (являлся его первым председателем) и Международного союза фармакологов. Многие годы В.В. Закусов был представителем СССР в комиссии по

наркотикам при Организации Объединенных Наций, экспертом Всемирной организации здравоохранения, членом Исполкома Международного союза фармакологов.

Следует специально отметить заслуги В.В. Закусова в воспитании большой школы фармакологов.

Крупным фармакологом был М.Д. Машковский (1908–2002). В течение 66 лет он работал во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте. Основные исследования его были направлены на поиски новых лекарственных средств. Совместно с химиками им были внедрены в медицинскую практику десятки лекарств. Под руководством и при непосредственном участии М.Д. Машковского были созданы многие оригинальные препараты. Из них могут быть названы опиоидный анальгетик промедол, α-адреноблокатор тропафен, м-холиномиметик ацеклидин, антигистаминные препараты фенкарол и букарфен, бронходилататор тровентол, антидепрессанты азафен, пиразилол, психостимуляторы сиднокарб и сиднофен, противоаритмическое средство нибентан, курареподобные препараты диплацин и квалидил и другие.

М.Д. Машковский – автор превосходного справочника «Лекарственные средства», выдержавшего 14 изданий. Он опубликовал также две монографии: «Фармакология антидепрессантов» (1983 г.; в соавторстве с Н.И. Андреевой и А.Н. Полежаевой) и «Лекарства XX века» (1999 г.).

Многие годы М.Д. Машковский был председателем Фармакопейного комитета и заместителем председателя Фармакологического комитета.

В развитии химиотерапии инфекций заметную роль сыграли исследования З.В. Ермольевой (1898–1974). В тяжелые годы Великой Отечественной войны З.В. Ермольева получила пенициллин. Широко известны ее работы по интерферону, экмолину, многим антибиотикам. З.В. Ермольева является автором ряда монографий по фармакологии этих препаратов.

Достижения в области изыскания и изучения противобластомных средств в значительной степени связаны с именем Л.Ф. Ларионова (1902–1971). Его основные исследования обобщены в монографии «Химиотерапия злокачественных опухолей» (1962).

В царской России не было фармакологических научно-исследовательских учреждений, практически полностью отсутствовало и промышленное производство лекарственных препаратов. За время существования Советского государства был создан ряд институтов и лабораторий, занимающихся разработкой наиболее важных проблем современной фармакологии: Институт фармакологии Академии медицинских наук, Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе (ВНИХФИ) в Москве и аналогичный институт в Екатеринбурге, Всесоюзный институт лекарственных растений, отдел фармакологии в Институте экспериментальной медицины Академии медицинских наук и др. Резко возросли объем и уровень научных исследований на кафедрах фармакологии медицинских институтов и факультетов вузов страны.

Определенных успехов достигла химико-фармацевтическая промышленность. В стране было создано значительное число крупных предприятий по производству продуктов сложного органического синтеза и природных соединений, антибиотиков, эндокринных препаратов из органов животных, препаратов из растительного сырья и др. Однако химико-фармацевтическая промышленность требует существенной модернизации.

Перед фармакологами и химиками стоят серьезные задачи по созданию новых, еще более совершенных лекарственных веществ. Основные усилия направлены на получение препаратов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых, вирусных и опухолевых заболеваний. Важное значение имеет также изыскание нейро- и психотропных средств.

3. О СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Прогресс фармакологии характеризуется непрерывным поиском и созданием новых, более активных и безопасных препаратов. Путь их от химического соединения до лекарственного средства представлен на схеме I.1.

В последнее время в получении новых лекарственных средств все большее значение приобретают фундаментальные исследования. Они касаются не только химических (теоретической химии, физической химии и др.), но и сугубо биологических проблем. Успехи молекулярной биологии, молекулярной генетики, молекулярной фармакологии стали существенным образом сказываться на таком прикладном аспекте фармакологии, как создание новых препаратов. Действительно, открытие многих эндогенных лигандов, вторичных передатчиков, пресинаптических рецепторов, нейромодуляторов, выделение отдельных рецепторов, разработка методов исследования функции ионных каналов и связывания веществ с рецепторами, успехи генной инженерии и т.п. – все это сыграло решающую роль в определении наиболее перспективных направлений конструирования новых лекарственных средств.

Большая значимость фармакодинамических исследований для решения прикладных задач современной фармакологии очевидна. Так, открытие механизма действия нестероидных противовоспалительных средств принципиально изменило пути поиска и оценки таких препаратов. Новое направление в фармакологии связано с выделением, широким исследованием и внедрением в медицинскую практику простагландинов. Открытие системы простациклин–тромбоксан явилось серьезной научной основой для целенаправленного поиска и практического применения антиагрегантов. Выделение энкефалинов и эндорфинов стимулировало исследования по синтезу и изучению опиоидных пептидов с разным спектром рецепторного действия. Установление роли протонового насоса в секреции хлористоводородной кислоты желудка привело к созданию неизвестных ранее препаратов – ингибиторов протонового насоса. Открытие эндотелиального релаксирующего фактора (NO) позволило

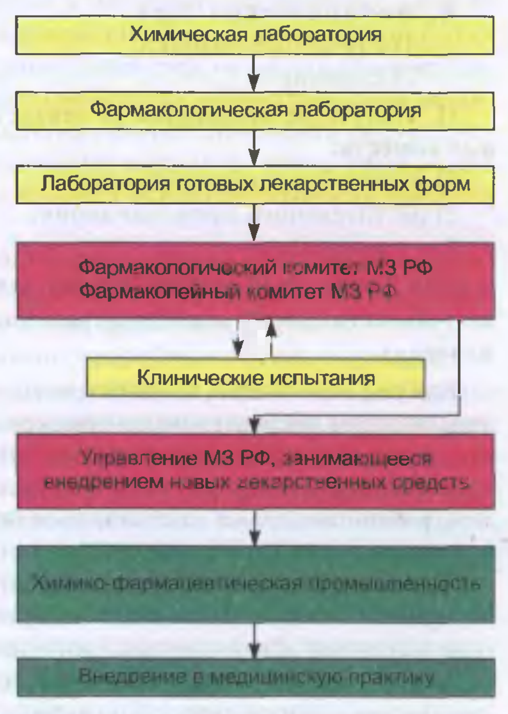


Схема I.1. Последовательность создания и внедрения лекарственных средств.

Примечание. МЗ РФ – Министерство здравоохранения РФ.

объяснить механизм сосудорасширяющего действия м-холиномиметиков. Эти работы способствовали также выяснению механизма вазодилатирующего эффекта нитроглицерина и натрия нитропруссида, что важно для дальнейших поисков новых физиологически активных соединений. Исследование механизмов фибринолиза позволило создать ценный избирательно действующий фибринолитик — тканевый активатор профибринолизина. Таких примеров можно привести много.

Создание лекарственных средств обычно начинается с исследований химиков и фармакологов, творческое содружество которых является основой для «конструирования» новых препаратов.

Поиск новых лекарственных средств развивается по следующим направлениям.

I. Химический синтез препаратов

А. Направленный синтез:

1) воспроизведение биогенных веществ;
2) создание антиметаболитов;
3) модификация молекул соединений с известной биологической активностью;
4) изучение структуры субстрата, с которым взаимодействует лекарственное средство;
5) сочетание фрагментов структур двух соединений с необходимыми свойствами;
6) синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме (пролекарства; средства, влияющие на механизмы биотрансформации веществ).

Б. Эмпирический путь:

1) случайные находки;
2) скрининг.

II. Получение препаратов из лекарственного сырья и выделение индивидуальных веществ:

1) животного происхождения;
2) растительного происхождения;
3) из минералов.

III. Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов; биотехнология (клеточная и генная инженерия)

Как уже отмечалось, в настоящее время лекарственные средства получают главным образом посредством химического синтеза. Один из важных путей направленного синтеза заключается в *воспроизведении биогенных веществ*, образующихся в живых организмах. Так, например, были синтезированы адреналин, норадреналин, γ-аминомасляная кислота, простагландины, ряд гормонов и другие физиологически активные соединения.

Поиск антиметаболитов (антагонистов естественных метаболитов) также привел к получению новых лекарственных средств. Принцип создания антиметаболитов заключается в синтезе структурных аналогов естественных метаболитов, оказывающих противоположное метаболитам действие. Например, антибактериальные средства сульфаниламиды сходны по строению с парааминобензойной кислотой (см. ниже), необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов, и являются ее антиметаболитами. Изменяя структуру фрагментов молекулы ацетилхолина, также можно получить его антагонисты. Ниже

приведено строение ацетилхолина и его антагониста – ганглиоблокатора гигрония. В обоих случаях имеется явная структурная аналогия в каждой из пар соединений.

NH_2 – C_6H_4 – COOH
Парааминобензойная кислота

NH_2 – C_6H_4 – SO_2–NH_2
Сульфаниламид

H_3C–CO–O–CH_2–CH_2–$\overset{+}{N}(CH_3)_3 \cdot I^-$
Ацетилхолин

CO–O–CH_2–CH_2–$\overset{+}{N}(CH_3)_3 \cdot 2I^-$
CH_3 CH_3
Гигроний

Один из наиболее распространенных путей изыскания новых лекарственных средств – *химическая модификация соединений с известной биологической активностью*. Главная задача таких исследований заключается в создании новых препаратов (более активных, менее токсичных), выгодно отличающихся от уже известных. Исходными соединениями могут служить естественные вещества растительного (рис. I.8) и животного происхождения, а также синтетические вещества. Так, на основе гидрокортизона, продуцируемого корой надпочечника, синтезированы многие значительно более активные глюкокортикоиды, в меньшей степени влияющие на водно-солевой обмен, чем их прототип. Известны сотни синтезированных сульфаниламидов, барбитуратов и других соединений, из которых лишь отдельные вещества, структура которых обеспечивает необходимые фармакотерапевтические свойства, внедрены в медицинскую практику. Подобные исследования рядов соединений направлены также на решение одной из основных проблем фармакологии — выяснение зависимости между химическим строением веществ, их физико-химическими свойствами и биологической активностью. Установление таких закономерностей позволяет проводить синтез препаратов более целенаправленно. При этом важно выяснить, какие химические группировки и особенности структуры определяют основные эффекты действия исследуемых веществ.

В последние годы наметились новые подходы к созданию лекарственных препаратов. За основу берется не биологически активное вещество, как это делалось ранее, а субстрат, с которым оно взаимодействует (рецептор, фермент и т.п.). Для таких исследований необходимы максимально подробные данные о трехмерной структуре тех макромолекул, которые являются основной «мишенью» для препарата. В настоящее время имеется банк таких данных, включающих значительное число ферментов и нуклеиновых кислот. Прогрессу в этом направлении способствовал ряд факторов. Прежде всего был усовершенствован рентгеноструктурный анализ, а также разработана спектроскопия, основанная на ядерно-магнитном резонансе. Последний метод открыл принципиально новые возможности, так как позволил устанавливать трехмерную структуру веществ в растворе, т.е. в некристаллическом состоянии. Существенным моментом явилось и то, что с помощью генной инженерии удалось получить достаточное количество субстратов для подробного химического и физико-химического исследования.

Используя имеющиеся данные о свойствах многих макромолекул, удается с помощью компьютеров моделировать их структуру. Это дает четкое представление о геометрии не только всей молекулы, но и ее активных центров, взаимодействующих с лигандами. Исследуются особенности топографии поверхности

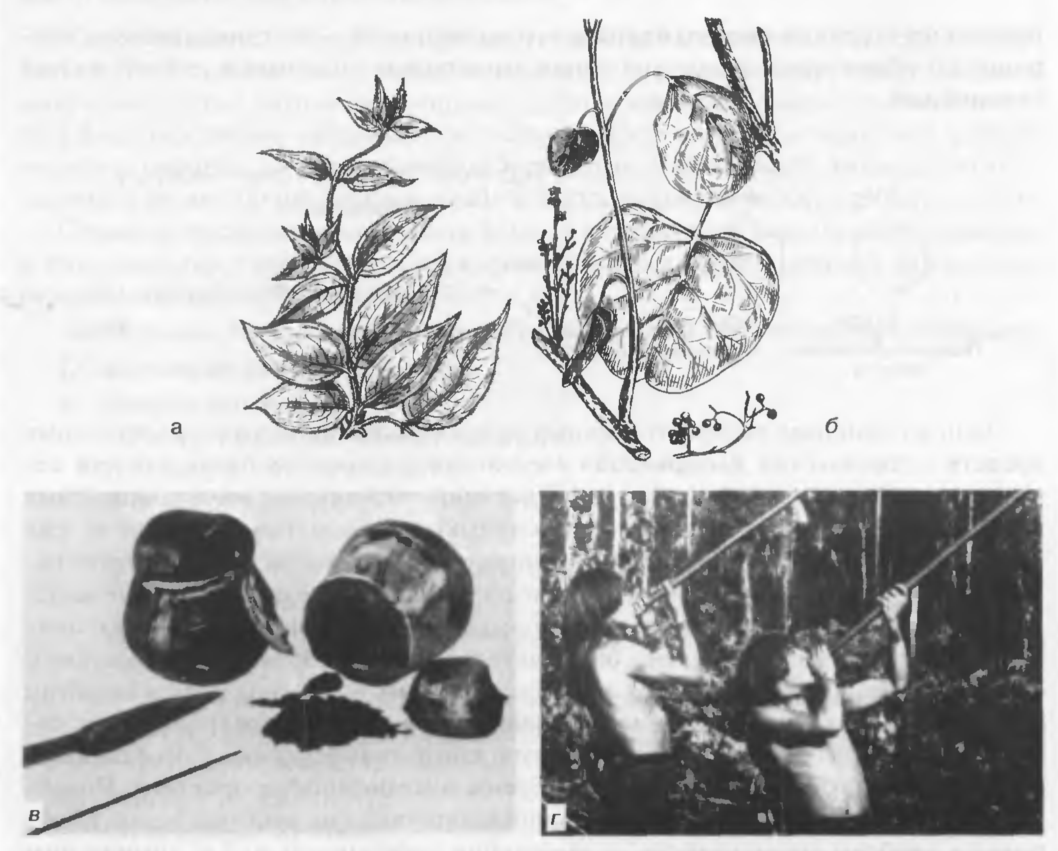


Рис. I.8. (I-IV) Получение препаратов из растительного сырья и создание их синтетических заменителей (на примере курареподобных средств).

I. Первоначально из ряда растений Южной Америки индейцами был выделен стрельный яд – кураре, вызывающий паралич скелетных мышц.

а, *б* – растения, из которых получают кураре; в – высушенные тыквенные горшочки с кураре и орудия охоты индейцев; г – охота с помощью кураре. В длинные трубки (духовые ружья) индейцы помещали маленькие легкие стрелы с остриями, смазанными кураре; энергичным выдохом охотник посылал стрелу в цель; из места попадания стрелы кураре всасывалось, наступал паралич мышц, и животное становилось добычей охотников.

II. В 1935 г. было установлено химическое строение одного из основных алкалоидов кураре – тубокурарина.

H_3C, CH_3, N^+, CH_2, OH, O, OCH_3, $2Cl^-$, CH_2, N^+, H_3CO, OH, H_3C, H

III. В медицине очищенное кураре, содержащее смесь алкалоидов (препараты курарин, интокострин), начали применять с 1942 г. Затем стали использовать раствор алкалоида тубокурарина хлорида (лекарственный препарат известен также под названием «тубарин»). Тубокурарина хлорид применяют для расслабления скелетных мышц при проведении хирургических операций.

IV. В дальнейшем были получены многие синтетические курареподобные средства. При их создании исходили из структуры тубокурарина хлорида, имеющего 2 катионных центра (N^+–N^+), расположенных на определенном расстоянии друг от друга.

Декаметоний

Дитилин

Диплацин

Анатруксоний

субстрата, характер его структурных элементов и возможные виды межатомного взаимодействия с эндогенными веществами или ксенобиотиками. С другой стороны, компьютерное моделирование молекул, использование графических систем и соответствующих статистических методов позволяют составить достаточно полное представление о трехмерной структуре фармакологических веществ и распределении их электронных полей. Такая суммарная информация о физиологически активных веществах и субстрате должна способствовать эффективному конструированию потенциальных лигандов с высокими комплементарностью и аффинитетом. До сих пор о таких возможностях можно было только мечтать, сейчас это становится реальностью.

Генная инженерия открывает дополнительные возможности исследования значимости отдельных компонентов рецептора для их специфического связывания с агонистами или антагонистами. Этими методами удается создавать комплексы с отдельными субъединицами рецепторов, субстраты без предполагаемых мест связывания лигандов, белковые структуры с нарушенным составом или последовательностью аминокислот и т.д.

Не приходится сомневаться в том, что мы находимся на пороге принципиальных изменений в тактике создания новых препаратов.

Привлекает внимание возможность создания новых препаратов *на основе изучения их химических превращений в организме*. Эти исследования развиваются в двух направлениях. Первое направление связано с созданием так называемых пролекарств. Они представляют собой либо комплексы «вещество-носитель–активное вещество», либо являются биопрекурзорами.

При создании комплексов «вещество-носитель–активное вещество» чаще всего имеется в виду направленный транспорт. «Вещество-носитель» обычно соединяется с активным веществом за счет ковалентных связей. Высвобождается активное соединение под влиянием соответствующих ферментов на месте действия вещества. Желательно, чтобы носитель распознавался клеткой-«мишенью». В этом случае можно добиться значительной избирательности действия.

Функцию носителей могут выполнять белки, пептиды и другие соединения. Так, например, можно получить моноклональные антитела к специфическим антигенам эпителия молочных желез. Такие антитела-носители в комплексе с противобластомными средствами, очевидно, могут быть испытаны при лечении диссеминированного рака молочной железы. Из пептидных гормонов в качестве носителя представляет интерес β-меланотропин, который распознается злокачественными клетками меланомы. Гликопротеины могут довольно избирательно взаимодействовать с гепатоцитами и некоторыми клетками гепатомы.

Избирательное расширение почечных сосудов наблюдается при использовании γ-глутамил-ДОФА, который подвергается в почках метаболическим превращениям, приводящим к высвобождению дофамина.

Иногда «вещества-носители» используют для транспорта препаратов через биологические мембраны. Так, известно, что ампициллин плохо всасывается из кишечника (около 40%). Его эстерифицированное липофильное пролекарство – бакампициллин – абсорбируется из пищеварительного тракта на 98–99%. Сам бакампициллин неактивен; противомикробная активность проявляется только при отщеплении эстеразами в сыворотке крови ампициллина.

Для облегчения прохождения через биологические барьеры обычно используют липофильные соединения. Помимо уже приведенного примера, можно назвать цетиловый эфир γ-аминомасляная кислота (ГАМК), который в отличие от ГАМК легко проникает в ткани мозга. Хорошо проходит через роговую оболочку глаза фармакологически инертный дипивалиновый эфир адреналина. В тканях глаза он подвергается энзиматическому гидролизу, что приводит к локальному образованию адреналина. В связи с этим дипивалиновый эфир адреналина, названный дипивефрином, оказался эффективным при лечении глаукомы.

Другая разновидность пролекарств получила название биопрекурзоров (или метаболических прекурзоров). В отличие от комплекса «вещество-носитель–активное вещество», основанного на временной связи обоих компонентов, биопрекурзор представляет собой новое химическое вещество. В организме из него образуется другое соединение – метаболит, который и является активным веществом. Примеры образования в организме активных метаболитов хорошо известны (пронтозил–сульфаниламид, имипрамин–дезметилимипрамин, L-ДОФА–дофамин и др.). По этому же принципу был синтезирован про-2-*PAM*, который в отличие от 2-*PAM* хорошо проникает в ЦНС, где высвобождается активный реактиватор ацетилхолинэстеразы 2-*PAM*.

Помимо повышения селективности действия, увеличения липофильности и соответственно биодоступности, пролекарства могут быть использованы

для создания водорастворимых препаратов (для парентерального введения), а также для устранения нежелательных органолептических и физико-химических свойств.

Второе направление, основанное на исследовании биотрансформации веществ, предусматривает изучение механизмов их химических превращений. Знание ферментативных процессов, обеспечивающих метаболизм веществ, позволяет создавать препараты, которые изменяют активность ферментов. Так, например, синтезированы ингибиторы ацетилхолинэстеразы (прозерин и другие антихолинэстеразные средства), которые усиливают и пролонгируют действие естественного медиатора ацетилхолина. Получены также ингибиторы фермента МАО, участвующей в инактивации норадреналина, дофамина, серотонина (к ним относятся антидепрессант ниаламид и др.). Известны вещества, которые индуцируют (усиливают) синтез ферментов, участвующих в процессах детоксикации химических соединений (например, фенобарбитал).

Помимо направленного синтеза, до сих пор сохраняет определенное значение эмпирический путь получения лекарственных средств. Ряд препаратов был введен в медицинскую практику в результате случайных находок. Так, снижение уровня сахара крови, обнаруженное при использовании сульфаниламидов, привело к синтезу их производных с выраженными гипогликемическими свойствами. Сейчас они широко применяются при лечении сахарного диабета (бутамид и аналогичные ему препараты). Действие тетурама (антабуса), используемого при лечении алкоголизма, также было обнаружено случайно в связи с его применением в промышленном производстве при изготовлении резины.

Одной из разновидностей эмпирического поиска является *скрининг*[1]. В этом случае любые химические соединения, которые могут быть предназначены и для немедицинских целей, проверяют на биологическую активность с использованием разнообразных методик. Скрининг — весьма трудоемкий и малоэффективный путь эмпирического поиска лекарственных веществ. Однако иногда он неизбежен, особенно если исследуется новый класс химических соединений, свойства которых, исходя из их структуры, трудно прогнозировать.

В арсенале лекарственных средств, помимо синтетических препаратов, значительное место занимают **препараты и индивидуальные вещества из лекарственного сырья** (растительного, животного происхождения и из минералов; табл. I.2). Таким путем получены многие широко применяемые медикаменты не только в виде более или менее очищенных препаратов (галеновы, новогаленовы, органопрепараты), но также в виде индивидуальных химических соединений (алкалоиды[2], гликозиды[3]). Так, из опия выделяют алкалоиды морфин, кодеин, папаверин, из раувольфии змеевидной — резерпин, из наперстянки — сердечные гликозиды дигитоксин, дигоксин, из ряда эндокринных желез — гормоны.

---

[1] От англ. *to screen* – просеивать.

[2] Алкалоиды – азотистые органические соединения, содержащиеся главным образом в растениях. Свободные алкалоиды представляют собой основания [отсюда название алкалоидов: *al-qili* (арабск.) – щелочь, *eidos* (греч.) – вид]. В растениях они обычно содержатся в виде солей. Многие алкалоиды обладают высокой биологической активностью (морфин, атропин, пилокарпин, никотин и др.).

[3] Гликозиды – группа органических соединений растительного происхождения, распадающихся при воздействии ферментов или кислот на сахар, или гликон (от греч. *glykys* – сладкий), и несахаристую часть, или агликон. Ряд гликозидов используется в качестве лекарственных средств (строфантин, дигоксин и др.).

Таблица I.2. Препараты природного происхождения

Препарат	Основное медицинское применение	Источник получения
Пилокарпин	Для снижения внутриглазного давления при глаукоме	Растения
Атропин	Спазмолитик, мидриатик	
Морфин	Анальгетик	
Кодеин	Противокашлевое средство	
Дигоксин	Кардиотоник	
Хинин	Противомалярийное средство	
Винкристин	Противоопухолевое средство	
Пенициллин	Антибиотик	Микроорганизмы, грибы
Тетрациклин	Антибиотик	
Ловастатин	Гиполипидемическое средство	
Циклоспорин А	Иммунодепрессант	
Актиномицин	Противоопухолевое средство	
Доксорубицин	Противоопухолевое средство	
Инсулин	Противодиабетическое средство	Ткани животных
Паратиреоидин	При недостаточности паращитовидных желез	
Панкреатин	Пищеварительный фермент	
Цитарабин	Противолейкемическое средство	Морские организмы

Некоторые лекарственные вещества являются **продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов.**

Успешное развитие этого пути привело к созданию современной **биотехнологии,** заложившей основы для создания нового поколения лекарственных средств. В фармацевтической промышленности уже сейчас происходят большие изменения, а в ближайшей перспективе ожидаются радикальные перемены. Связано это с бурным развитием биотехнологии. В принципе биотехнология была известна давно. Уже в 40-е годы XX в. стали получать пенициллин методом ферментации из культуры определенных видов плесневого гриба пенициллиум. Эта технология была использована и при биосинтезе других антибиотиков. Однако в середине 70-х годов произошел резкий скачок в развитии биотехнологии. Это связано с двумя крупными открытиями: разработкой гибридомной технологии (клеточная инженерия) и метода рекомбинантных ДНК (генная инженерия), которые и определили прогресс современной биотехнологии.

Биотехнология — это мультидисциплина, в развитии которой большую роль играют молекулярная биология, включая молекулярную генетику, иммунология, различные области химии и ряд технических дисциплин. Основным содержанием биотехнологии является использование в промышленности биологических систем и процессов. Обычно для получения необходимых соединений используют микроорганизмы, культуры клеток, ткани растений и животных.

На основе биотехнологии удалось создать десятки новых лекарственных средств. Так, получены инсулин человека; гормон роста; интерфероны; интерлейкин-2; факторы роста, регулирующие гемопоэз — эритропоэтин, филграстим, молграмостим; антикоагулянт лепирудин (рекомбинантный вариант гирудина); фибринолитик урокиназа; тканевый активатор профибринолизина алтеплаза; противолейкемический препарат L-аспарагиназа и многие другие.

Большой интерес представляют также моноклональные антитела, которые могут быть использованы при лечении опухолей (например, препарат этой группы трастузумаб эффективен при раке молочной железы, а ритуксимаб — при лимфогранулематозе). К группе моноклональных антител относится также антиагрегант абциксимаб. Кроме того, моноклональные антитела находят применение в качестве антидотов, в частности, при интоксикации дигоксином и другими сердечными гликозидами. Один из таких антидотов выпускается под названием *Digoxin immune fab* (*Digibind*).

Совершенно очевидно, что роль и перспективы биотехнологии в отношении создания препаратов новых поколений очень велики.

При фармакологическом исследовании потенциальных препаратов подробно изучается фармакодинамика веществ: их специфическая активность, длительность эффекта, механизм и локализация действия. Важным аспектом исследования является фармакокинетика веществ: всасывание, распределение и превращение в организме, а также пути выведения. Специальное внимание уделяется побочным эффектам, токсичности при однократном и длительном применении, тератогенности, канцерогенности, мутагенности. Необходимо сравнивать новые вещества с известными препаратами тех же групп. При фармакологической оценке соединений используют разнообразные физиологические, биохимические, биофизические, морфологические и другие методы исследования.

Большое значение имеет изучение эффективности веществ при соответствующих патологических состояниях (экспериментальная фармакотерапия). Так, лечебное действие противомикробных веществ испытывают на животных, зараженных возбудителями определенных инфекций, противобластомные средства – на животных с экспериментальными и спонтанными опухолями. Кроме того, желательно располагать сведениями об особенностях действия веществ на фоне тех патологических состояний, при которых они могут быть использованы (например, при атеросклерозе, инфаркте миокарда, воспалении). Это направление, как уже отмечалось, получило название «патологической фармакологии». К сожалению, существующие экспериментальные модели редко полностью соответствуют тому, что наблюдается в клинике. Тем не менее они в какой-то мере имитируют условия, в которых назначают лекарственные средства, и тем самым приближают экспериментальную фармакологию к практической медицине.

Результаты исследования веществ, перспективных в качестве лекарственных препаратов, передают в Фармакологический комитет МЗ РФ, в который входят эксперты разных специальностей (в основном фармакологи и клиницисты). Если Фармакологический комитет считает проведенные экспериментальные исследования исчерпывающими, предлагаемое соединение передают в клиники, имеющие необходимый опыт исследования лекарственных веществ. Это очень важный этап, так как решающее слово в оценке новых лекарственных средств принадлежит клиницистам. Большая роль в этих исследованиях отводится клиническим фармакологам, основной задачей которых являются клиническое изучение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ, в том числе новых препаратов, и разработка на этой основе наиболее эффективных и безвредных методов их применения.

При *клиническом испытании* новых лекарственных средств следует исходить из ряда принципов (табл. I.3). Прежде всего их необходимо исследовать на значительном контингенте больных. Во многих странах этому часто предшествует испытание на здоровых (добровольцах). Очень важно, чтобы каждое новое вещество сравнивалось с хорошо известными препаратами той же группы (например,

Таблица I.3. Принципы клинического исследования новых лекарственных средств (их фармакотерапевтической эффективности, побочных и токсических эффектов)

Подбор гомогенной популяции больных
Точный диагноз болезни и сходная степень тяжести заболевания
Контрольная группа больных
Аналогичные дозировки препаратов
Фармакокинетические исследования
Выбор чувствительных и значимых эффектов, типичных для действия данного вещества
Количественная оценка эффектов
Достаточный для статистической обработки объем исследований
Использование плацебо и «двойного слепого метода» исследования
Сравнение с эталонными препаратами данной группы
Одновременное исследование нового и эталонного препаратов
Соблюдение этических принципов

опиоидные анальгетики – с морфином, сердечные гликозиды – со строфантином и гликозидами наперстянки). Новое лекарственное средство обязательно должно отличаться от имеющихся в лучшую сторону.

При клиническом испытании веществ необходимо использовать объективные методы, позволяющие количественно оценить наблюдаемые эффекты. Комплексное исследование с использованием большого набора адекватных методик – еще одно из требований, предъявляемых к клиническим испытаниям фармакологических веществ.

В случаях, когда в эффективности веществ существенную роль может играть элемент суггестии (внушения), используют плацебо[1] – лекарственные формы, которые по внешнему виду, запаху, вкусу и прочим свойствам имитируют принимаемый препарат, но не содержат лекарственного вещества (состоят лишь из индифферентных формообразующих веществ). При «слепом контроле» в неизвестной для больного последовательности чередуют лекарственное вещество и плацебо. Только лечащий врач знает, когда больной принимает плацебо. При «двойном слепом контроле» об этом информировано третье лицо (заведующий отделением или другой врач). Такой принцип исследования веществ позволяет особенно объективно оценить их действие, так как при ряде патологических состояний (например, при некоторых болях) плацебо может давать положительный эффект у значительной части больных.

Достоверность данных, полученных разными методами, должна быть подтверждена статистически.

Важным элементом клинического исследования новых препаратов является соблюдение этических принципов. Например, необходимо согласие пациентов на включение их в определенную программу изучения нового лекарственного средства. Нельзя проводить испытания на детях, беременных женщинах, пациентах с психическими заболеваниями. Применение плацебо исключено, если заболевание угрожает жизни. Однако решать эти вопросы не всегда просто, так как в интересах больных иногда приходится идти на определенный риск. Для решения этих задач существуют специальные этические комитеты, которые рас-

[1] От лат. *placeo* – понравлюсь.

сматривают соответствующие аспекты при проведении испытаний новых лекарственных средств.

В большинстве стран клиническое испытание новых лекарственных веществ обычно проходит 4 фазы.

1-я фаза. Проводится на небольшой группе здоровых добровольцев. Устанавливаются оптимальные дозировки, которые вызывают желаемый эффект. Целесообразны также фармакокинетические исследования, касающиеся всасывания веществ, периода их «полужизни», метаболизма. Рекомендуется, чтобы такие исследования выполняли клинические фармакологи.

2-я фаза. Проводится на небольшом количестве больных (обычно до 100—200) с заболеванием, для лечения которого предлагается данный препарат. Детально исследуются фармакодинамика (включая плацебо) и фармакокинетика веществ, регистрируются возникающие побочные эффекты. Эту фазу апробации рекомендуется проводить в специализированных клинических центрах.

3-я фаза. Клиническое (рандомизированное[1] контролируемое) испытание на большом контингенте больных (до нескольких тысяч). Подробно изучаются эффективность (включая «двойной слепой контроль») и безопасность веществ. Специальное внимание обращают на побочные эффекты, в том числе аллергические реакции, и токсичность препарата. Проводится сопоставление с другими препаратами этой группы. Если результаты проведенного исследования положительные, материалы представляются в официальную организацию, которая дает разрешение на регистрацию и выпуск препарата для практического применения. В нашей стране это Фармакологический комитет МЗ РФ, решения которого утверждаются министром здравоохранения.

4-я фаза. Широкое исследование препарата на максимально большом количестве больных. Наиболее важны данные о побочных эффектах и токсичности, которые требуют особенно длительного, тщательного и масштабного наблюдения. Кроме того, оцениваются отдаленные результаты лечения. Полученные данные оформляются в виде специального отчета, который направляется в ту организацию, которая давала разрешение на выпуск препарата. Эти сведения важны для дальнейшей судьбы препарата (его применения в широкой медицинской практике).

Смысл последовательного проведения испытаний от 1-й к 4-й фазе заключается в постепенном расширении объема исследований, что позволяет уменьшить риск возможного отрицательного воздействия препарата на больного и более тщательно определить показания и противопоказания к его применению.

В ряде случаев для получения более исчерпывающей информации о новом препарате прибегают к многоцентровым международным исследованиям.

Качество препаратов, выпускаемых химико-фармацевтической промышленностью, обычно оценивают с помощью химических и физико-химических методов, указанных в Государственной фармакопее. В отдельных случаях, если строение действующих веществ неизвестно или химические методики недостаточно чувствительны, прибегают к *биологической стандартизации*. Имеется в виду определение активности лекарственных средств на биологических объектах (по наиболее типичным эффектам). Таким путем оценивают препараты ряда гормонов, сердечных гликозидов и др. Выражается активность в условных единицах дей-

---

[1] В гомогенной популяции больных производятся случайный подбор групп больных и случайное распределение назначений (от англ. *random* — выбранный наугад, случайный).

ствия (ЕД). Для сравнения используют стандарт, имеющий постоянную активность. Методы биологической стандартизации и вещества, для которых они обязательны, указаны в Государственной фармакопее.

4. ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакологию подразделяют на общую и частную. Общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия лекарственных веществ с живыми организмами. В частной фармакологии рассматриваются конкретные фармакологические группы и отдельные препараты. В обоих разделах основное внимание уделяется фармакодинамике и фармакокинетике веществ. Для основных препаратов приводятся также сведения о показаниях к их применению и возможных побочных эффектах.

Лекарственные средства классифицируют, главным образом исходя из системного принципа. Они могут быть представлены следующими группами:

- средства, регулирующие функции нервной системы (периферической и центральной);
- средства, регулирующие функции исполнительных органов и их систем (дыхания, кровообращения и др.);
- средства, регулирующие процессы обмена веществ.

Кроме того, выделяют группы веществ, влияющих на такие патологические процессы, как атеросклероз, воспаление, аллергия и бластомогенез. Специальный раздел включает противомикробные и противопаразитарные препараты.

Принятая номенклатура лекарственных средств соответствует Государственной фармакопее. Однако учитывая отсутствие унификации в названиях препаратов в разных странах, следует быть ориентированным в их международных названиях и наиболее часто применяемых синонимах (торговых названиях).

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В общей фармакологии приводятся общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Фармакокинетика[1] – это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ (рис. II.1). Основное содержание фармакодинамики[2] – это биологические эффекты веществ, а также локализация и механизм их действия.

Эффекты лекарственных средств являются результатом их взаимодействия с организмом. В связи с этим специально рассматриваются не только основные свойства веществ, определяющие их физиологическую активность (см. раздел II, 1–6), но также зависимость эффекта от условий применения данных веществ и состояния организма, на который направлено их действие (см. раздел II.7).

Кроме того, обсуждаются наиболее важные виды фармакотерапии, а также общие закономерности побочного и токсического влияния лекарственных средств.

1. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВСАСЫВАНИЕ

Применение лекарственных средств с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела. От пути введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. В отдельных случаях путь введения определяет характер действия веществ.

Существующие пути введения обычно подразделяют на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт).

К энтеральным путям относится введение через рот, под язык, трансбуккально[3], в двенадцатиперстную кишку, в прямую кишку (ректально).

---

[1] От греч. *pharmacon* – лекарство, *kineo* – двигать.

[2] От греч. *pharmacon* – лекарство, *dynamis* – сила.

[3] От лат. *bucca* – щека. Трансбуккально применяется ряд препаратов в виде полимерных пастилок. Их действующие начала всасываются через слизистую оболочку полости рта.

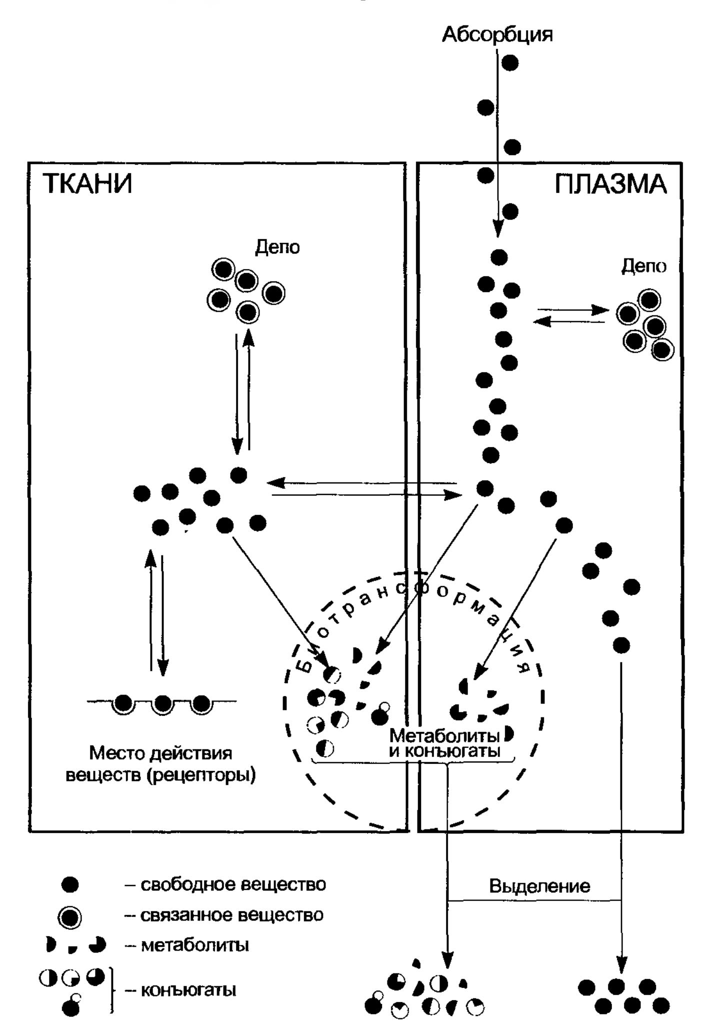


Рис. II.1. Фармакокинетика лекарственных средств (схема).

Самый распространенный путь введения – через рот (внутрь; *per os*). Это наиболее удобный и простой путь введения. Стерильности препаратов в этом случае не требуется. Всасывание (абсорбция[1]) ряда веществ (например, кислоты ацетилсалициловой, барбитуратов и других слабых электролитов, имеющих кислый характер) происходит частично из желудка[2] (рис. II.2). Однако преобладающее большинство лекарственных средств всасывается главным образом в тонкой кишке. Этому благоприятствуют значительная всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м^2) и ее интенсивное кровоснабжение.

Известны следующие основные механизмы всасывания (рис. II.3).

1. *Пассивная диффузия* через мембрану клеток. Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем легко всасываются липофильные (главным об-

[1] От лат. *absorbeo* – всасываю.

[2] В кислой среде желудка эти соединения находятся в основном в неионизированной (липофильной) форме и всасываются путем диффузии.

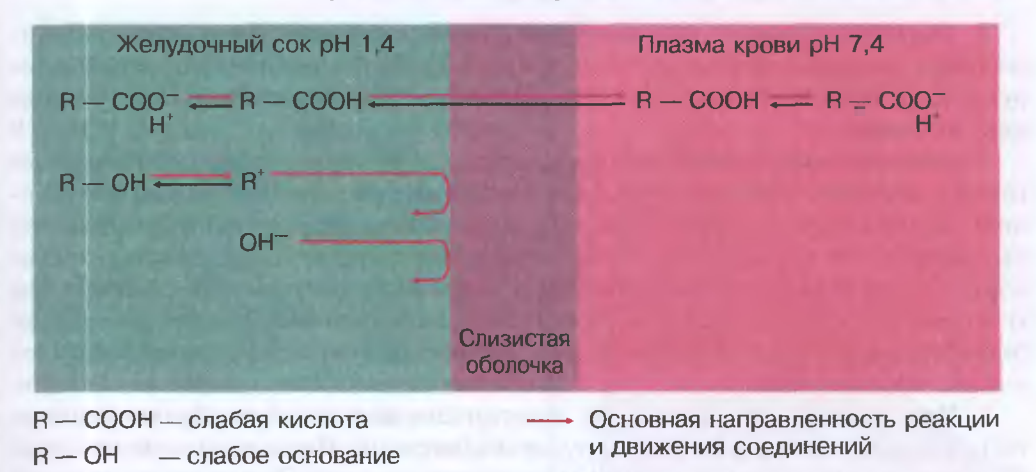


Рис. II.2. Значение pH среды для абсорбции некоторых веществ из желудка.

Пиноцитоз

Пассивная диффузия

Полярная пора

Фильтрация

Активный транспорт

Внеклеточное пространство

Биологическая мембрана

Внутриклеточное пространство

– транспортная система

– молекулы веществ

Рис. II.3. Основные пути всасывания веществ (схема).

разом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану.

2. Выделяют так называемую *облегченную диффузию*. В ней участвуют транспортные системы, функционирующие без затраты энергии.

3. *Фильтрация* через поры мембран. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик (примерно 0,4 нм[1], или 4 Å). Поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевина).

4. *Активный транспорт* (в этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран) характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщаемостью (при высоких концентрациях вещества), возможностью транспорта против градиента концентрации и затратой энергии (метаболические яды угнетают активный транспорт). Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.

5. При *пиноцитозе*[2] происходит инвагинация клеточной мембраны (энгоцитоз) с последующим образованием пузырька (вакуоли). Последний заполнен жидкостью с захваченными крупными молекулами веществ. Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где путем экзоцитоза содержимое пузырька выводится наружу.

Приведенные механизмы прохождения веществ через мембрану носят универсальный характер и имеют значение не только для всасывания веществ, но и для их распределения в организме и выделения.

Основным механизмом всасывания лекарственных средств в тонкой кишке является пассивная диффузия. Некоторую роль играет активный транспорт. Всасывание ряда белков и комплекса цианокобаламина (витамин B_{12}) с внутренним фактором Касла осуществляется, по-видимому, путем активного транспорта. Фильтрация через поры клеточных мембран практически не имеет значения.

Всасывание из тонкой кишки происходит относительно медленно. Оно зависит от функционального состояния слизистой оболочки кишечника, его моторики и pH среды, количества и качественной характеристики содержимого кишечника. Важно иметь в виду, что из тонкой кишки вещества попадают в печень (где часть их инактивируется или экскретируется с желчью) и лишь затем — в общий кровоток. Следует учитывать, что некоторые вещества неэффективны при назначении внутрь, так как разрушаются под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта (например, инсулин), а также при определенной реакции среды, особенно в кислой среде желудка (например, бензилпенициллин).

Если препарат разрушается желудочным соком или оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, его назначают в специальных лекарственных формах (капсулах, драже), которые растворяются только в тонкой кишке.

Абсорбция веществ регулируется также специальным мембранным транспортером — *Р-гликопротеином*. Он способствует выведению веществ в просвет кишечника и препятствует их абсорбции[3].

---

[1] 1 нм (нанометр) = $1 \cdot 10^{-9}$ м.

[2] От греч. *pino* — пью.

[3] Основная функция Р-гликопротеинового транспортера — выведение из клеток лекарственных средств и других ксенобиотиков (efflux transporter). Он образуется в тонкой кишке, печени, почках, в гематоэнцефалическом барьере, плаценте, тестикулах, в опухолевых клетках.

В соответствии с локализацией, этот транспортер ограничивает всасывание веществ из тонкой кишки, способствует выведению веществ в желчь и мочу, защищает клетки мозга, тестикул, плода от неблагоприятного воздействия ксенобиотиков. Следует иметь в виду, что экспрессия тканями Р-гликопротеина регулируется специальным геном и у разных людей варьирует, что сказывается на распределении веществ.

Известны ингибиторы Р-гликопротеина – циклоспорин А, хинидин, верапамил, итраконазол и многие другие. Имеются данные, что рифампин является индуктором этого транспортера.

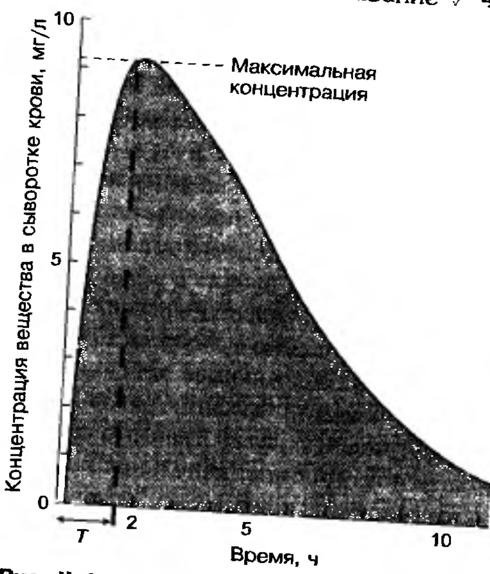


Рис. II.4. Определение биодоступности вещества при его энтеральном введении (по Кэлент и соавт.).
Т – время, необходимое для накопления максимальной концентрации веществ.
Примечание. Измеряется площадь под концентрационной кривой эа определенный интервал времени.

В связи с тем что системное действие вещества развивается только после его попадания в кровоток, откуда оно поступает в ткани, предложен термин *«биодоступность»*. Он отражает количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови, относительно исходной дозы препарата. В данном случае при энтеральном введении величина биодоступности определяется потерями вещества при его всасывании из пищеварительного тракта и при первом прохождении через печеночный барьер. Для суждения о биодоступности обычно измеряют площадь под кривой, отражающей зависимость между концентрацией вещества в плазме крови и временем (рис. II.4), поскольку этот показатель прямо пропорционален количеству вещества, попавшему в системный кровоток. Определяют также максимальную концентрацию свободного (активного) вещества в плазме крови и время, необходимое для ее достижения. Биодоступность вещества при внутривенном введении принимают за 100%. О биодоступности можно судить и по выделению препарата с мочой при условии, если он не подвергается биотрансформации. В отдельных случаях критерием биодоступности может служить величина фармакологического эффекта, если возможно его точное количественное измерение.

При введении вещества под язык – сублингвально (в таблетках, гранулах, каплях) – всасывание начинается довольно быстро. В этом случае препараты оказывают общее действие, минуя при первом пассаже печеночный барьер и не контактируя с ферментами и средой желудочно-кишечного тракта. Сублингвально назначают некоторые вещества с высокой активностью (отдельные гормональные средства, нитроглицерин), доза которых невелика.

Иногда препараты вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку (например, магния сульфат в качестве желчегонного), что позволяет быстро создать в кишечнике высокую концентрацию соединения.

При введении в прямую кишку (*per rectum*) значительная часть вещества (около 50%) поступает в кровоток, минуя печень. Кроме того, при таком пути введения вещество не подвергается воздействию ферментов пищеварительного тракта. Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии. Ректально лекарственные средства назначают в суппозиториях или в лекарственных клизмах (объем 50 мл). Если вещества оказывают раздражающее влияние, их комбинируют со слизями.

Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстой кишке не всасываются.

Ректально применяют вещества и для местного воздействия.

К парентеральным путям введения относят подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, интрастернальный, внутрибрюшинный, ингаляционный, субарахноидальный, субокципитальный и некоторые другие.

Из парентеральных путей наиболее распространенным является введение веществ под кожу, в мышцу и в вену. Особенно быстро наступает эффект при внутривенном введении, несколько медленнее – при внутримышечном и подкожном введении. Для пролонгирования фармакотерапевтического эффекта лекарственные вещества вводят в мышцу в малорастворимом виде (взвесь) в масле или других основах, задерживающих всасывание веществ из места введения.

Внутримышечно и подкожно не следует вводить вещества, оказывающие выраженное раздражающее действие, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

Внутривенно лекарственные средства вводят обычно медленно. Возможны однократное, дробное, капельное введение и инфузия. Внутривенно нельзя вводить нерастворимые соединения, масляные растворы (возможность эмболии), средства с выраженным раздражающим действием (могут привести к развитию тромбоза, тромбофлебита), препараты, вызывающие свертывание крови или гемолиз.

Отрицательными чертами указанных 3 путей введения являются их относительная сложность, а также болезненность, необходимость стерильности препаратов, участия медицинского персонала.

Внутриартериальное введение позволяет создать в области, которая кровоснабжается данной артерией, высокие концентрации вещества. Таким путем иногда вводят противоопухолевые средства. Для уменьшения их общего токсического действия отток крови может быть искусственно затруднен (путем пережатия вен). Внутриартериально вводят также рентгеноконтрастные препараты, что позволяет точно определить локализацию опухоли, тромба, сужения сосудов, аневризмы.

Интрастернальный путь введения (в грудину) обычно используют при технической невозможности внутривенного введения (у детей, людей старческого возраста).

Внутрибрюшинно препараты вводят редко (например, антибиотики во время брюшнополостных операций).

Иногда лекарственные средства назначают интраплеврально (в плевральную полость).

Для газообразных и летучих соединений основным является ингаляционный путь введения. Таким же путем вводят и некоторые аэрозоли. Легкие – это обширная абсорбционная зона (90–100 $м^2$), получающая обильное кровоснабжение, поэтому всасывание веществ при их ингаляции происходит быстро. Выраженностью эффекта легко управлять, изменяя концентрацию вещества во вдыхаемом воздухе. Скорость всасывания зависит также от объема дыхания, активной поверхности альвеол и их проницаемости, растворимости веществ в крови и скорости тока крови.

Лекарственные средства, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут быть введены под оболочки мозга (субарахноидально, субдурально или субокципитально). Например, так применяют некоторые антибиотики при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга. Субарахноидально вводят местные анестетики с целью спинномозговой анестезии.

Некоторые препараты (обычно высоколипофильные) всасываются и оказывают резорбтивное действие при нанесении их на кожу (например, нитроглицерин). Трансдермальные лекарственные формы получают все большее распрост-

ранение, так как с их помощью удается длительно поддерживать стабильную концентрацию веществ в плазме крови.

Иногда пользуются ионофоретическим введением ионизированных веществ (с кожи или со слизистых оболочек). Их всасывание обеспечивается слабым электрическим полем.

Отдельные препараты назначают интраназально (в частности, адиурекрин). Всасывание в данном случае происходит со слизистой оболочки полости носа.

2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ

После абсорбции вещества попадают в кровь, а затем в разные органы и ткани. Большинство лекарственных средств распределяется неравномерно и лишь незначительная часть – относительно равномерно (например, некоторые ингаляционные средства для наркоза). Существенное влияние на характер распределения веществ оказывают биологические барьеры, которые встречаются на пути их распространения: стенка капилляров, клеточные (плазматические) мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров, имеющую характер пористой мембраны (величина пор у человека в среднем составляет 2 нм), большинство лекарственных средств проходит довольно легко. Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами. Гидрофильные соединения, хорошо растворимые в воде, проходят через поры стенки капилляров и попадают в интерстициальное пространство. Через белково-фосфолипидные мембраны клеток они практически не диффундируют (внутрь клеток могут попадать лишь при участии транспортных систем). Липофильные соединения хорошо проникают через эндотелий капилляров и клеточные мембраны (рис. II.5).

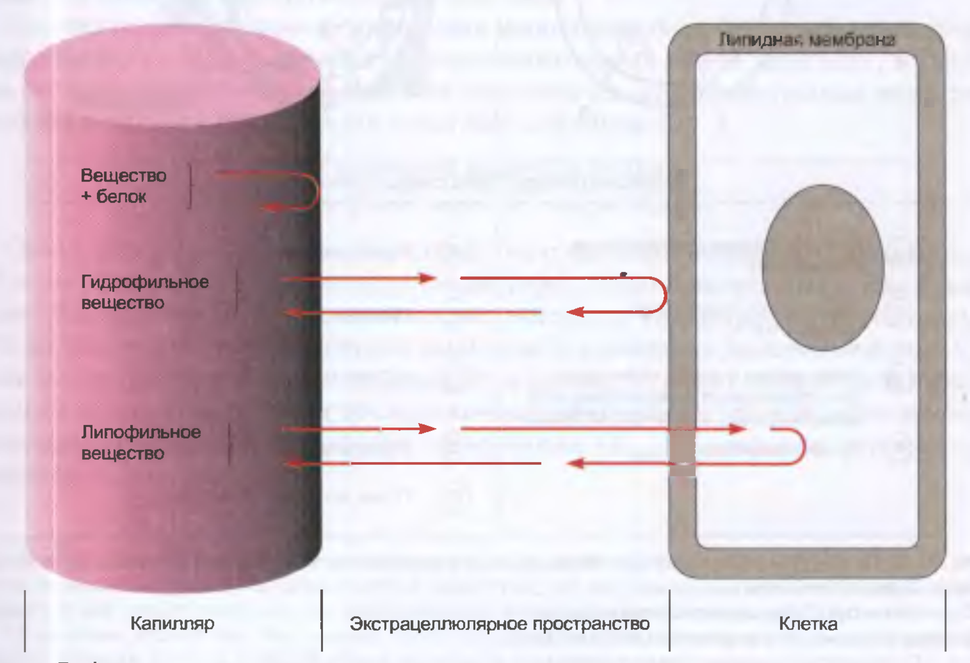


Рис. II.5. Факторы, влияющие на распределение вещества.

Затруднено прохождение многих веществ через *гематоэнцефалический барьер.* Это связано с особенностями строения капилляров мозга (рис. II.6). Прежде всего их эндотелий не имеет пор, через которые в обычных капиллярах проходят многие вещества. В капиллярах мозга практически отсутствует пиноцитоз. Определенное значение имеют и глиальные элементы (астроглия), выстилающие наружную поверхность эндотелия и, очевидно, играющие роль дополнительной липидной мембраны. Через гематоэнцефалический барьер плохо проходят полярные соединения. Липофильные молекулы проникают в ткани мозга легко. В основном вещества проходят через гематоэнцефалический барьер путем диффузии, а некоторые соединения – за счет активного транспорта. Имеются отдельные небольшие участки головного мозга (область эпифиза, задней доли гипофиза, продолговатого мозга и др.), в которых гематоэнцефалический барьер практически отсутствует. Следует также иметь в виду, что при некоторых патологических состояниях (например, при воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается.

Прохождение веществ через гематоэнцефалический барьер регулируется также Р-гликопротеиновым транспортером. Он способствует выведению веществ из мозговой ткани в кровь, а также препятствует проникновению ряда соединений из крови в ЦНС.

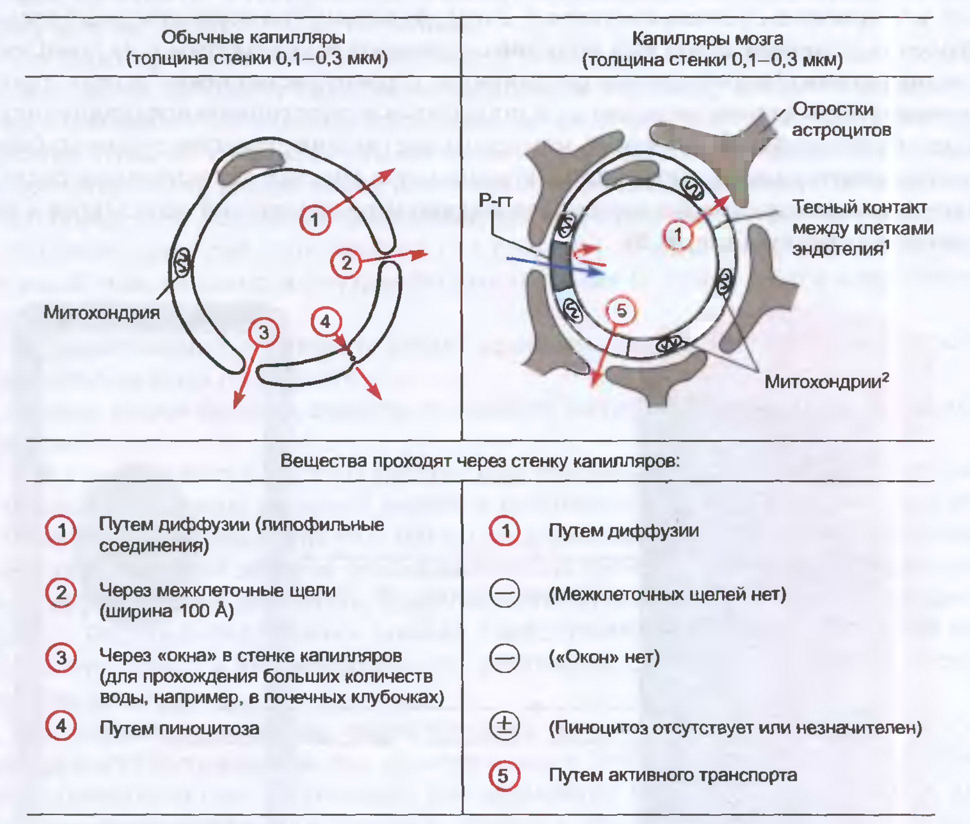


Рис. II.6. Принципы прохождения веществ через капилляры 2 типов (по Олендорфу и Рапопорту, с дополнениями).

[1] Функционируют как сплошная мембрана.

[2] В 5 раз больше, чем в обычных капиллярах.

Р-гт – Р-гликопротеиновый транспортер.

Сложным биологическим барьером является *плацентарный барьер*. Через него проходят липофильные соединения (путем диффузии). Ионизированные полярные вещества (например, четвертичные аммониевые соли) через плаценту проникают плохо. В плаценте также имеется Р-гликопротеиновый траспортер.

В некоторой степени распределение зависит от сродства препаратов к тем или иным тканям. Определенное значение имеет также интенсивность кровоснабжения органа или ткани. Следует учитывать, что значительные количества веществ могут накапливаться на путях их выведения. Лекарственные средства, циркулирующие в организме, частично связываются, образуя внеклеточные и клеточные депо. К экстрацеллюлярным депо могут быть отнесены белки плазмы (особенно альбумины). Многие вещества связываются с ними весьма интенсивно (более чем на 90%).

Вещества могут накапливаться в соединительной ткани (некоторые полярные соединения, в том числе четвертичные аммониевые соли), в костной ткани (тетрациклины).

Некоторые препараты (в частности, акрихин) в особенно больших количествах обнаруживаются в клеточных депо. Связывание их в клетках возможно за счет белков, нуклеопротеидов и фосфолипидов.

Жировые депо представляют особый интерес, так как в них могут задерживаться липофильные соединения (в частности, некоторые средства для наркоза).

Депонируются лекарственные средства, как правило, за счет обратимых связей. Продолжительность их нахождения в тканевых депо варьирует в широких пределах. Так, некоторые сульфаниламиды (сульфадиметоксин и др.) образуют стойкие комплексы с белками плазмы, с чем частично связана значительная продолжительность их действия. Очень длительно задерживаются в организме ионы тяжелых металлов.

Следует учитывать, что распределение веществ, как правило, не характеризует направленность их действия. Последняя зависит от чувствительности к ним тканей, т.е. от сродства лекарственных средств к тем биологическим субстратам, которые определяют специфичность их действия.

В клинической фармакологии нередко используют параметр ***кажущийся объем распределения***[1] — V_d. Он отражает предположительный объем жидкости, в котором распределяется вещество (условно принимается, что концентрация вещества в плазме и других жидких средах организма одинакова).

$$V_d = \frac{\text{Общее количество вещества в организме}}{\text{Концентрация вещества в плазме крови}}.$$

Объем распределения дает представление о фракции вещества, находящейся в плазме крови. Для липофильных соединений, легко проникающих через тканевые барьеры и имеющих широкое распределение (в плазме, интерстициальной жидкости, во внутриклеточной жидкости[2]), характерно высокое значение V_d. Если вещество в основном циркулирует в крови, V_d имеет низкие величины. Данный параметр важен для рационального дозирования веществ, а также для определения константы скорости элиминации (K_{elim}) и ***«периода полужизни»*** вещества ($t_{1/2}$).

---

[1] В англоязычной литературе этот параметр обозначается *«apparent volume of distribution»* — V_d. Слово «кажущийся» *(apparent)* применяется в связи с тем, что для упрощения организм условно представляется как единое пространство (однокамерная модель; *one-compartment model*).

[2] У человека массой тела 70 кг плазма крови содержит 3 л воды, общее количество экстрацеллюлярной жидкости 12—15 л, а общий объем воды всего тела 41 л.

3. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ, МЕТАБОЛИЗМ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Схема II.1. Пути биотрансформации лекарственных средств в организме.

Большинство лекарственных средств подвергается в организме биотрансформации (схема II.1). В неизмененном виде выделяются главным образом высокогидрофильные ионизированные соединения. Из липофильных веществ исключение составляют средства для ингаляционного наркоза, основная часть которых в химические реакции в организме не вступает. Они выводятся легкими в том же виде, в каком были введены. В биотрансформации лекарственных средств принимают участие многие ферменты, из которых важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени (находятся в эндоплазматической сети). Они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения (разной структуры), превращая их в более гидрофильные. Субстратной специфичности у них нет. Существенное значение имеют и немикросомальные ферменты разной локализации (печени, кишечника и других тканей, а также плазмы), особенно в случае биотрансформации гидрофильных веществ.

Выделяют 2 основных вида превращения лекарственных препаратов: 1) метаболическую трансформацию и 2) конъюгацию. *Метаболическая трансформация* — это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. Так, окислению подвергаются имизин, эфедрин, аминазин, гистамин, кодеин. Окисление происходит преимущественно за счет микросомальных оксидаз смешанного действия при участии НАДФ, кислорода и цитохрома Р-450. Восстановлению подвергаются отдельные лекарственные вещества (хлоралгидрат, левомицетин, нитразепам и др.). Происходит это под влиянием системы нитро- и азоредуктаз и других ферментов. Сложные эфиры (новокаин, атропин, ацетилхолин, дитилин, кислота ацетилсалициловая) и амиды (новокаинамид) гидролизуются при участии эстераз, карбоксилэстераз, амидаз, фосфатаз и др. Для иллюстрации можно воспользоваться следующими примерами:

а) Окисление

Барбитурат (заместители у C_5: $R—CH_3$, $R^1—CH_3$) → Окисление заместителей у C_5 ($R—CH_2OH$, $R^1—CH_3$)

б) Восстановление

$O_2N-C_6H_4-CH(OH)-CH(CH_2OH)-NH-C(=O)-CHCl_2 \rightarrow$

Левомицетин

$\rightarrow H_2N-C_6H_4-CH(OH)-CH(CH_2OH)-NH-C(=O)-CHCl_2$

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу

в) Гидролиз

$H_2N-C_6H_4-C(=O)-O-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2 \rightarrow$

Новокаин

$\rightarrow H_2N-C_6H_4-C(=O)-OH + HO-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$

Парааминобензойная кислота — Диэтиламиноэтанол

Конъюгация – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений. Так, например, могут происходить метилирование веществ (гистамин, катехоламины) или их ацетилирование (сульфаниламиды), взаимодействие с глюкуроновой кислотой (морфин, оксазепам), сульфатами (левомицетин, фенол), глутатионом (парацетамол) и т.д.

В процессах конъюгации участвуют многие ферменты: глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза, трансацилаза, метилтрансферазы, глутатионил-S-трансферазы и др.

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ либо она следует за предшествующей ей метаболической трансформацией (см. схему II.1).

Примеры образования конъюгатов:

а) Метилирование (присоединение метильной группы)

Имидазольное кольцо (N, NH) $-CH_2-CH_2-NH_2$ $\rightarrow$ имидазольное кольцо (N, $N-CH_3$) $-CH_2-CH_2-NH_2$

Гистамин — N-метил-гистамин

б) Ацетилирование (присоединение остатка уксусной кислоты)

$NH_2-C_6H_4-SO_2-N(H)R \rightarrow CH_3-CO-NH-C_6H_4-SO_2-N(H)R$

Сульфаниламид — Ацетил-сульфаниламид

в) Присоединение глюкуроновой кислоты

Салициловая кислота + [глюкуроновая кислота] → о-Карбоксифенилглюкуронид ($-OC_6H_9O_6$) + о-Оксибензоилглюкуронид ($COO-C_6H_9O_6$)

При метаболической трансформации и конъюгации вещества переходят в более полярные и более водорастворимые метаболиты и конъюгаты. Это благоприятствует их дальнейшим химическим превращениям, если они необходимы, а также способствует их выведению из организма. Известно, что почками выводятся гидрофильные соединения, тогда как липофильные в значительной степени подвергаются в почечных канальцах обратному всасыванию (реабсорбции) (рис. II.7).

В результате метаболической трансформации и конъюгации лекарственные средства обычно теряют свою биологическую активность. Таким образом, эти процессы лимитируют во времени действие веществ. При патологии печени, сопровождающейся снижением активности микросомальных ферментов, продолжительность действия ряда веществ увеличивается. Известны и ингибиторы различных ферментов, как микросомальных (левомицетин, бутадион), так и немикросомальных (антихолинэстеразные средства, ингибиторы МАО и др.). Они пролонгируют эффекты препаратов, которые инактивируются этими ферментами. Вместе с тем есть соединения (например, фенобарбитал), которые повышают (индуцируют) скорость синтеза микросомальных ферментов.

В отдельных случаях химические превращения лекарственных средств в организме могут приводить к повышению активности образующихся соединений (имизин < дезипрамин), повышению токсичности (фенацетин < фенетидин), изменению характера действия (одним из метаболитов антидепрессанта ипразида

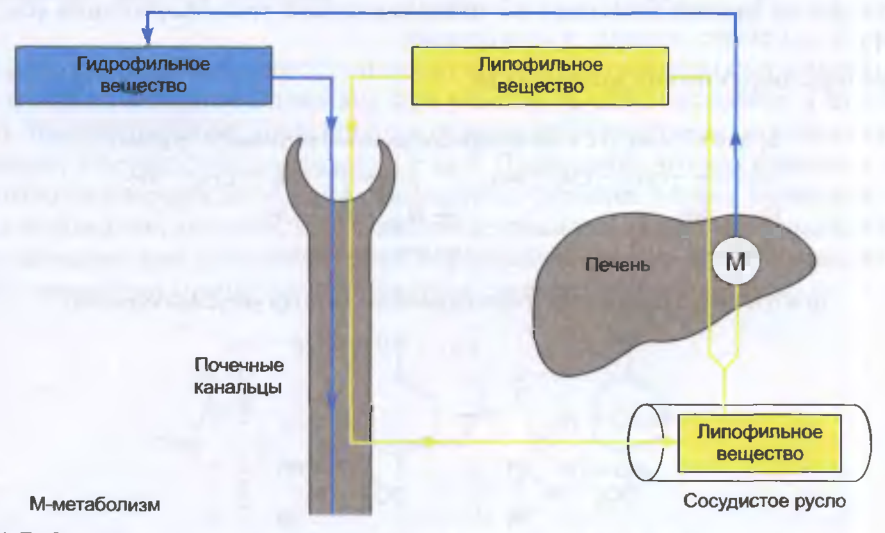


Рис. II.7. Схема выведения гидрофильных и липофильных веществ.

является изониазид, обладающий противотуберкулезной активностью), а также к превращению одного активного соединения в другое (кодеин частично превращается в морфин).

4. ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Лекарственные средства, их метаболиты и конъюгаты в основном выводятся с мочой и желчью.

В почках низкомолекулярные соединения, растворенные в плазме (не связанные с белками), фильтруются через мембраны капилляров клубочков и капсул (рис. II.8 и II.9). Кроме того, существенную роль играет активная секреция веществ в проксимальных канальцах с участием транспортных систем. Этим путем выделяются органические кислоты и основания, пенициллины, салицилаты,

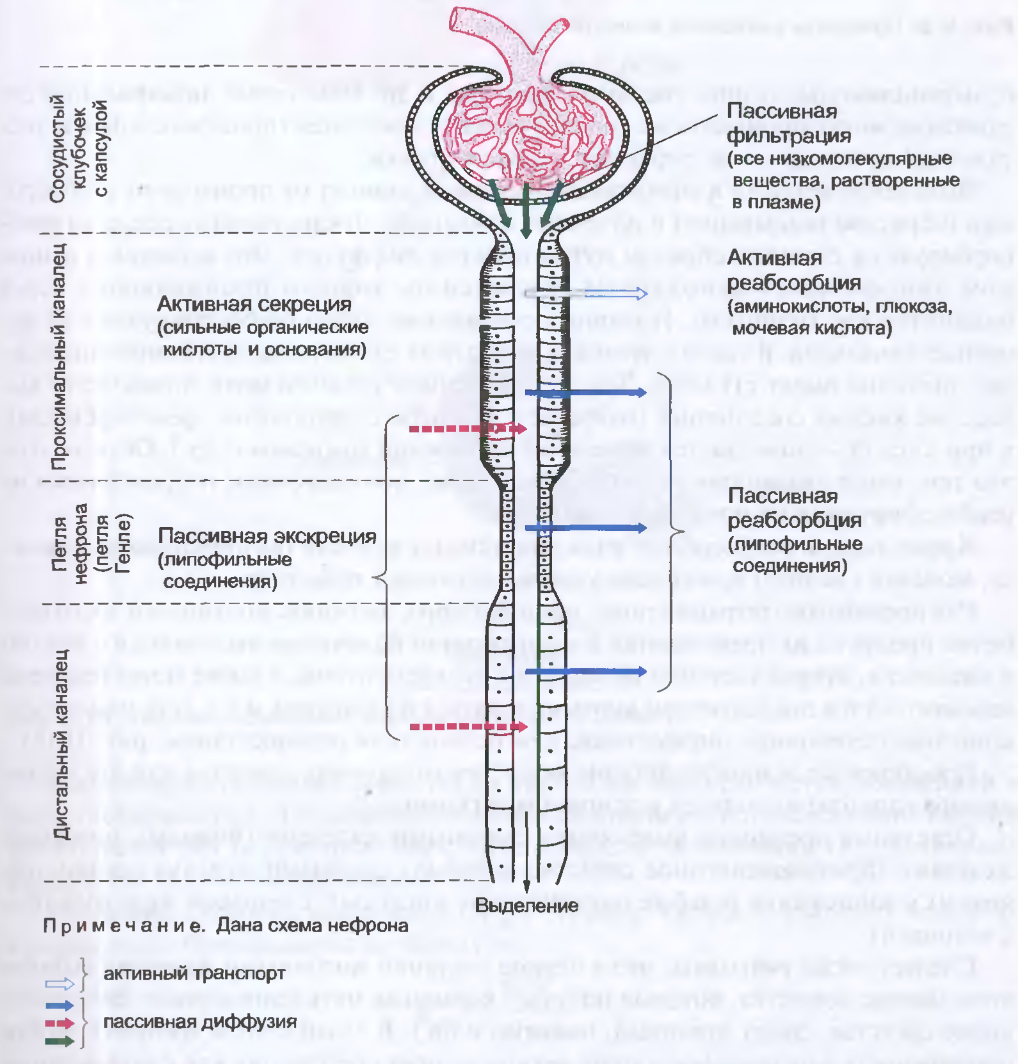


Рис. II.8. Основные процессы, влияющие на выведение почками фармакологических веществ (схема)

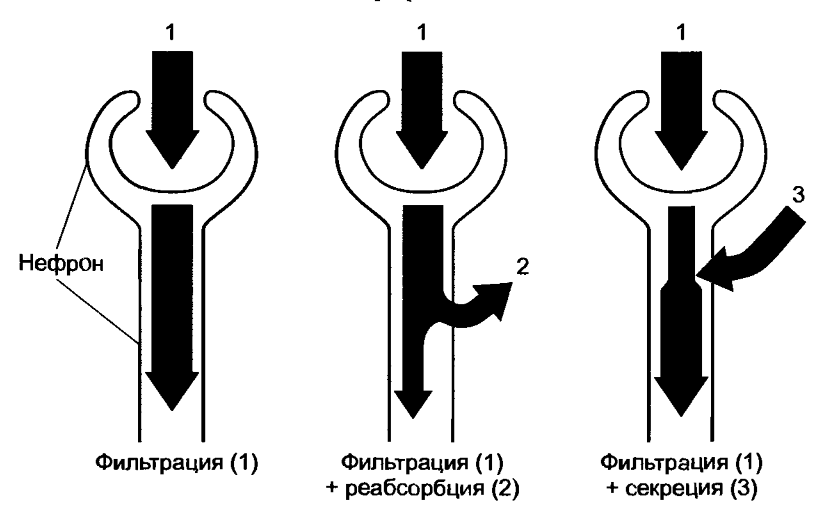


Рис. II.9. Принципы выведения веществ почками.

сульфаниламиды, хинин, гистамин, тиазиды и др. Некоторые липофильные соединения могут проникать из крови в просвет канальцев (проксимальных и дистальных) путем простой диффузии через их стенки.

Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах. Лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии. Это касается в основном липофильных неполярных соединений, хорошо проникающих через биологические мембраны. Полярные соединения плохо реабсорбируются из почечных канальцев. В связи с этим для выведения слабых кислот и оснований важное значение имеет pH мочи. Так, при щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений (например, кислоты салициловой, фенобарбитала), а при кислой – повышается выведение оснований (имизина и др.). Обусловлено это тем, что в указанных условиях соединения ионизированы и практически не реабсорбируются из почечных канальцев.

Кроме того, в реабсорбции ряда эндогенных веществ (аминокислоты, глюкоза, мочевая кислота) принимает участие активный транспорт.

Ряд препаратов (тетрациклины, пенициллины, дифенин, колхицин и др.) и особенно продукты их превращения в значительном количестве выделяются с желчью в кишечник, откуда частично выводятся с экскрементами, а также могут повторно всасываться и в последующем вновь выделяться в кишечник и т.д. (так называемая кишечно-печеночная циркуляция, или печеночная рециркуляция; рис. II.10).

Газообразные и многие летучие вещества (например, средства для ингаляционного наркоза) выводятся в основном легкими.

Отдельные препараты выделяются слюнными железами (йодиды), потовыми железами (противолепрозное средство дитофал), железами желудка (хинин, никотин) и кишечника (слабые органические кислоты), слезными железами (рифампицин).

Следует также учитывать, что в период лактации молочными железами выделяются многие вещества, которые получает кормящая мать (снотворные, болеутоляющие средства, спирт этиловый, никотин и др.). В связи с этим требуется особая осторожность в назначении матери лекарственных средств, так как с молоком они могут попасть в организм ребенка и оказать на него неблагоприятное влияние.

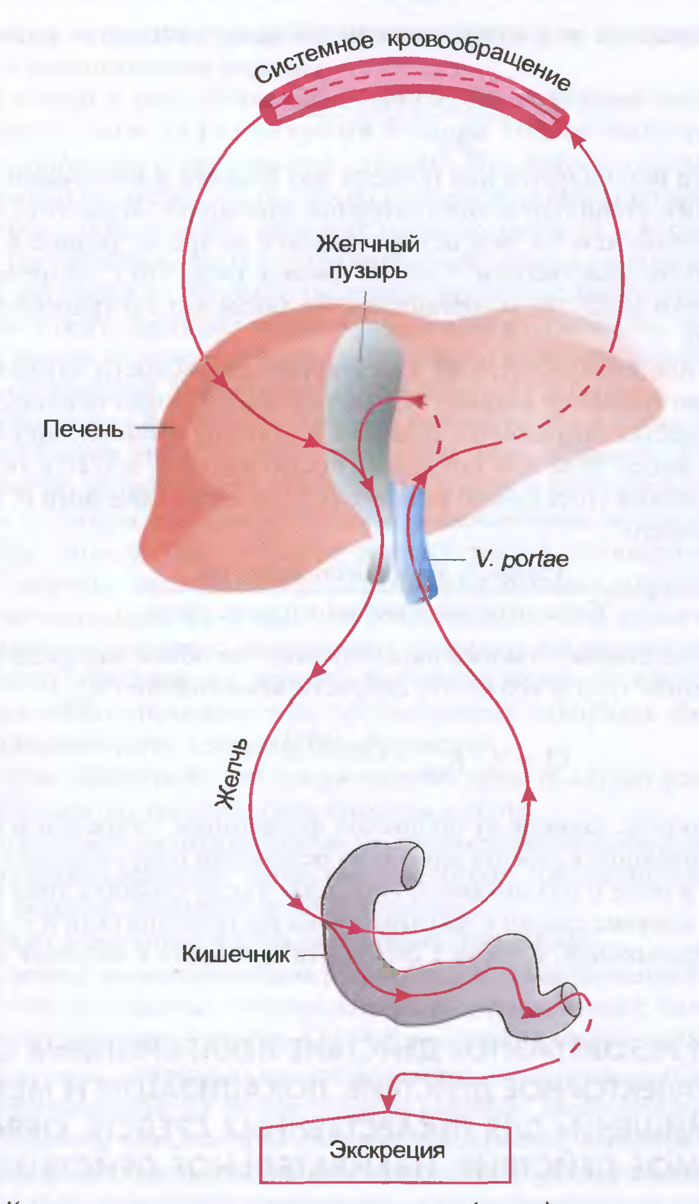


Рис. II.10. Кишечно-печеночная циркуляция веществ (схема).

Элиминация (удаление) вещества из организма обеспечивается экскрецией и биотрансформацией. Для количественной характеристики процесса элиминации используется ряд параметров: константа скорости элиминации (K_{elim}), «период полужизни» ($t_{1/2}$) и общий клиренс (Cl_T).

Константа скорости элиминации (K_{elim}) отражает скорость удаления вещества из организма. Определяется по формуле:

$$K_{elim} = \frac{0{,}693}{t_{1/2}}.$$

Для суждения о скорости выведения веществ из организма используют также параметр *«период полужизни»* (полуэлиминации) — $t_{1/2}$, который отража-

ет время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50%:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{K_{elim}} = \frac{0{,}693 \cdot V_d}{Cl_T}.$$

Этот параметр используется для подбора доз веществ и интервалов их введения при создании стабильной концентрации препарата. Известно, что выведение веществ более чем на 90% осуществляется за время, равное 4 $t_{1/2}$, что и учитывается при их дозировании. Следует иметь в виду, что $t_{1/2}$ определяется не только выведением вещества из организма, но также его биотрансформацией и депонированием.

Кроме того, для количественной характеристики скорости элиминации веществ используют параметр *клиренс*[1] (Cl), отражающий скорость очищения плазмы крови от вещества (выражается в объеме в единицу времени, при необходимости с учетом массы тела или его поверхности: мл/мин, мл/кг/мин, л/м^2/ч и т.д.). Выделяют общий (тотальный) клиренс (Cl_T), а также почечный (Cl_R) и печеночный (Cl_H) клиренс.

$$Cl_T = \frac{\text{Скорость элиминации вещества}}{\text{Концентрация вещества в плазме крови}}.$$

Общий клиренс связан с такими параметрами, как объем распределения (V_d), «период полужизни» ($t_{1/2}$) и константа скорости элиминации (K_{elim}).

$$Cl_T = V_d \cdot K_{elim} = \frac{V_d \cdot 0{,}693}{t_{1/2}}.$$

Почечный клиренс зависит от процессов фильтрации, секреции и реабсорбции. Судить о почечном клиренсе можно на основании сопоставления концентраций вещества в моче и плазме крови (учитывая также скорость тока мочи).

Печеночный клиренс связан с захватом вещества гепатоцитами и его последующей биотрансформацией, а также с секрецией препарата в желчные пути.

5. МЕСТНОЕ И РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРЯМОЕ И РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ. ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. «МИШЕНИ» ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБРАТИМОЕ И НЕОБРАТИМОЕ ДЕЙСТВИЕ. ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Действие вещества, возникающее в месте его приложения, называют местным. Например, обволакивающие средства покрывают слизистую оболочку, препятствуя раздражению окончаний афферентных нервов. При поверхностной анестезии нанесение местного анестетика на слизистую оболочку ведет к блоку окончаний чувствительных нервов только в месте нанесения препарата. Однако истинно местное действие наблюдается крайне редко, так как вещества могут либо частично всасываться, либо оказывать рефлекторное влияние.

Действие вещества, развивающееся после его всасывания, поступления в общий кровоток и затем в ткани, называют резорбтивным[2]. Резорбтивное дей-

[1] От англ. *clearance* – очистка.
[2] От лат. *resorbeo* – поглощаю.

ствие зависит от путей введения лекарственных средств и их способности проникать через биологические барьеры.

При местном и резорбтивном действии лекарственные средства оказывают либо прямое, либо рефлекторное влияние. Первое реализуется на месте непосредственного контакта вещества с тканью. При рефлекторном воздействии вещества влияют на экстеро- или интероцепторы и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов. Так, использование горчичников при патологии органов дыхания рефлекторно улучшает их трофику (эфирное горчичное масло стимулирует экстероцепторы кожи). Препарат лобелин, вводимый внутривенно, оказывает возбуждающее влияние на хеморецепторы каротидного клубочка и, рефлекторно стимулируя центр дыхания, увеличивает объем и частоту дыхания.

Основная задача фармакодинамики – выяснить, где и каким образом действуют лекарственные средства, вызывая те или иные эффекты. Благодаря усовершенствованию методических приемов эти вопросы решаются не только на системном и органном, но и на клеточном, субклеточном, молекулярном и субмолекулярном уровнях. Так, для нейротропных средств устанавливают те структуры нервной системы, синаптические образования которых обладают наиболее высокой чувствительностью к данным соединениям. Для веществ, влияющих на метаболизм, определяется локализация ферментов в разных тканях, клетках и субклеточных образованиях, активность которых изменяется особенно существенно. Во всех случаях речь идет о тех биологических субстратах-«мишенях», с которыми взаимодействует лекарственное вещество.

В качестве «мишеней» для лекарственных средств служат рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы и гены.

Рецепторами называют активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество. Рецепторы, обеспечивающие проявление действия веществ, называют *специфическими.*

Выделяют следующие 4 типа рецепторов (рис. II.11).

I. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов. К этому типу рецепторов, непосредственно сопряженных с ионными каналами, относятся н-холинорецепторы, $ГАМК_А$-рецепторы, глутаматные рецепторы.

II. Рецепторы, сопряженные с эффектором через систему «G-белки – вторичные передатчики» или «G-белки–ионные каналы». Такие рецепторы имеются для многих гормонов и медиаторов (м-холинорецепторы, адренорецепторы).

III. Рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента. Они непосредственно связаны с тирозинкиназой и регулируют фосфорилирование белков. По такому принципу устроены рецепторы инсулина, ряда факторов роста.

IV. Рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК. В отличие от мембранных рецепторов I–III типов, это внутриклеточные рецепторы (растворимые цитозольные или ядерные белки). С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны.

Весьма плодотворным оказалось изучение подтипов рецепторов (табл. II.1) и связанных с ними эффектов. К числу первых исследований такого рода относятся работы по синтезу многих β-адреноблокаторов, широко применяемых при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Затем появились блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов – эффективные средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В последующем было синтезирова-

ТИПЫ РЕЦЕПТОРОВ

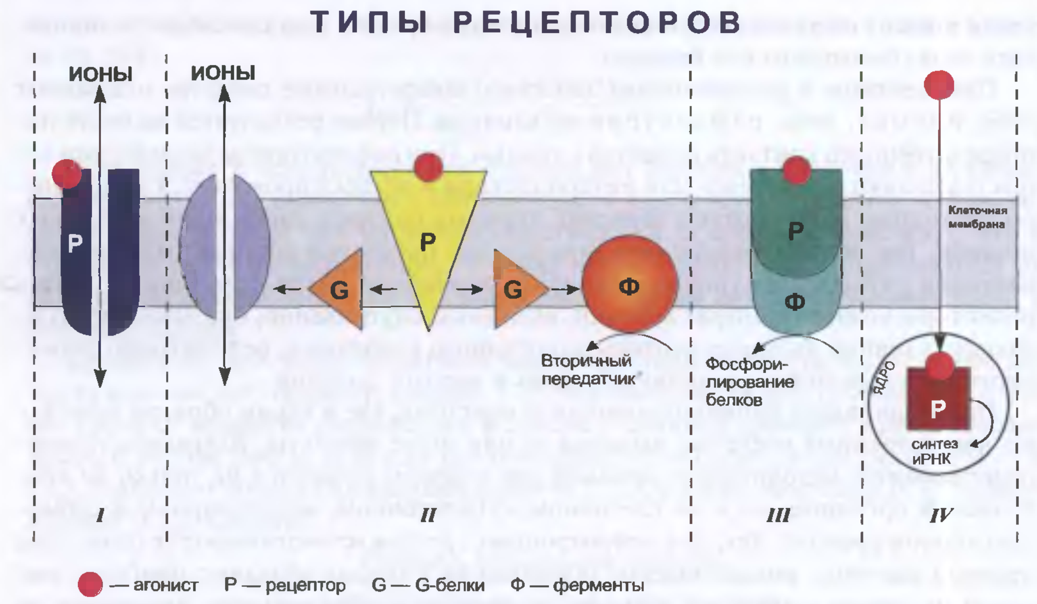


Рис. II.11. Принципы действия агонистов на процессы, контролируемые рецепторами. *I* – прямое влияние на проницаемость ионных каналов (н-холинорецепторы, $ГАМК_А$-рецепторы); *II* – опосредованное влияние (через G-белки) на проницаемость ионных каналов или на активность ферментов, регулирующих образование вторичных передатчиков (м-холинорецепторы, адренорецепторы); *III* – прямое влияние на активность эффекторного фермента тирозинкиназы (инсулиновые рецепторы, рецепторы ряда факторов роста); *IV* – влияние на транскрипцию ДНК (стероидные гормоны, тиреоидные гормоны).

но множество других препаратов, действующих на разные подтипы α-адренорецепторов, дофаминовых, опиоидных рецепторов и др. Эти исследования сыграли большую роль в создании новых групп избирательно действующих лекарственных веществ, которые нашли широкое применение в медицинской практике.

Рассматривая действие веществ на постсинаптические рецепторы, следует отметить возможность аллостерического связывания веществ как эндогенного (например, глицин), так и экзогенного (например, анксиолитики бензодиазепинового ряда; см. главу 11.4, рис. 11.3) происхождения. Аллостерическое[1] взаимодействие с рецептором не вызывает «сигнала». Происходит, однако, модуляция основного медиаторного эффекта, который может как усиливаться, так и ослабляться. Создание веществ такого типа открывает новые возможности регуляции функций ЦНС. Особенностью нейромодуляторов аллостерического действия является то, что они не оказывают прямого действия на основную медиаторную передачу, а лишь видоизменяют ее в желаемом направлении.

Важную роль для понимания механизмов регуляции синаптической передачи сыграло открытие пресинаптических рецепторов (табл. II.2). Были изучены пути гомотропной ауторегуляции (действие выделяющего медиатора на пресинаптические рецепторы того же нервного окончания) и гетеротропной регуляции (пресинаптическая регуляция за счет другого медиатора) высвобождения медиаторов, что позволило по-новому оценить особенности действия многих веществ. Эти сведения послужили также основой для целенаправленного поиска ряда препаратов (например, празозина).

---

[1] От греч. *allos* – иной, другой, *stereos* – пространственный.

Таблица II.1. Примеры некоторых рецепторов и их подтипов

Рецепторы	Подтипы[1]
Аденозиновые рецепторы	A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3
α_1-Адренорецепторы	α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}
α_2-Адренорецепторы	α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}
β-Адренорецепторы	β_1, β_2, β_3
Ангиотензиновые рецепторы	AT_1, AT_2
Брадикининовые рецепторы	B_1, B_2
ГАМК-рецепторы	$GABA_A$, $GABA_B$, $GABA_C$
Гистаминовые рецепторы	H_1, H_2, H_3, H_4
Дофаминовые рецепторы	D_1, D_2, D_3, D_4, D_5
Лейкотриеновые рецепторы	LTB_4, LTC_4, LTD_4
М-холинорецепторы	M_1, M_2, M_3, M_4
Н-холинорецепторы	Мышечного типа, нейронального типа
Опиоидные рецепторы	μ, δ, κ
Простаноидные рецепторы	DP, FP, IP, TP, EP_1, EP_2, EP_3
Пуриновые рецепторы P	P_{2X}, P_{2Y}, P_{2Z}, P_{2T}, P_{2U}
Рецепторы возбуждающих аминокислот (ионотропные)	NMDA, AMPA, каинатные
Рецепторы нейропептида Y	Y_1, Y_2
Рецепторы предсердного натрийуретического пептида	ANPA, ANPB
Серотониновые рецепторы	$5\text{-}HT_{1(A-F)}$, $5\text{-}HT_{2(A-C)}$, $5\text{-}HT_3$, $5\text{-}HT_4$, $5\text{-}HT_{5(A-B)}$, $5\text{-}HT_6$, $5\text{-}HT_7$
Холецистокининовые рецепторы	CCK_A, CCK_B

[1] Приведена международная номенклатура.

Таблица II.2. Примеры пресинаптической регуляции высвобождения медиаторов холинергическими и адренергическими окончаниями

Эффект	Пресинаптические рецепторы
Угнетение высвобождения медиатора	M_2-холинорецепторы α_2-Адренорецепторы Серотониновые $5\text{-}HT_1$-рецепторы Пуриновые P_1-рецепторы Простагландиновые рецепторы Гистаминовые H_2-рецепторы Опиоидные δ-рецепторы Дофаминовые D_2-рецепторы
Стимуляция высвобождения медиатора	β_2-Адренорецепторы AT_1-рецепторы ангиотензина II

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса «вещество–рецептор», обозначается термином «аффинитет»[1]. Способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект называется внутренней активностью.

[1] От лат. *affinis* – родственный.

Вещества, которые при взаимодействии со специфическими рецепторами вызывают в них изменения, приводящие к биологическому эффекту, называют агонистами[1] (они и обладают внутренней активностью). Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к активации или угнетению функции клетки. Если агонист, взаимодействуя с рецепторами, вызывает максимальный эффект, его называют полным агонистом. В отличие от последнего частичные агонисты при взаимодействии с теми же рецепторами не вызывают максимального эффекта. Вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их стимуляцию, называют антагонистами[2]. Внутренняя активность у них отсутствует (равна 0). Их фармакологические эффекты обусловлены антагонизмом с эндогенными лигандами (медиаторами, гормонами), а также с экзогенными веществами-агонистами. Если они занимают те же рецепторы, с которыми взаимодействуют агонисты, то речь идет о *конкурентных антагонистах*, если — другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то — о *неконкурентных антагонистах*. При действии вещества как агониста на один подтип рецепторов и как антагониста — на другой, его обозначают агонистом-антагонистом. Например, анальгетик пентазоцин является антагонистом μ- и агонистом δ- и κ-опиоидных рецепторов.

Взаимодействие «вещество—рецептор» осуществляется за счет межмолекулярных связей. Один из видов наиболее прочной связи — ковалентная. Она известна для небольшого числа препаратов (α-адреноблокатор феноксибензамин, некоторые противобластомные вещества). Менее стойкой является распространенная ионная связь, осуществляемая за счет электростатического взаимодействия веществ с рецепторами. Последняя типична для ганглиоблокаторов, курареподобных средств, ацетилхолина. Важную роль играют ван-дер-ваальсовы силы, составляющие основу гидрофобных взаимодействий, а также водородные связи (табл. II.3).

Таблица II.3. Типы взаимодействия веществ с рецепторами

Типы взаимодействия	Примерная прочность связи		Уменьшение прочности связи в зависимости от расстояния между атомами (*r*)
	ккал/моль	кДж/моль	
Ковалентные	50–100	210–420	
Электростатические (ионные)	5	21	r^{-2}
Ион-дипольные	2–5	8–21	r^{-3}
Диполь-дипольные	1–3	4–12	r^{4}
Водородные связи	2–5	8–21	r^{-4}
Ван-дер-ваальсовы (дисперсионные)	0,5	2	r^{-7}
Гидрофобные[1]	*		

[1] Имеется в виду взаимодействие неполярных молекул в водной среде.

* 0,7 ккал (3 кДж) на одну CH_2-группу.

В зависимости от прочности связи «вещество—рецептор» различают обратимое действие (характерное для большинства веществ) и необратимое (как правило, в случае ковалентной связи).

[1] От греч. *agonistes* — соперник (*agon* — борьба).

[2] От греч. *antagonisma* — борьба, соперничество (*anti* — против, *agon* — борьба).

Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества считают избирательным. Так, некоторые курареподобные средства довольно избирательно блокируют холинорецепторы концевых пластинок, вызывая расслабление скелетных мышц. В дозах, оказывающих миопаралитическое действие, на другие рецепторы они влияют мало.

Основой избирательности действия является сродство (аффинитет) вещества к рецептору. Это обусловлено наличием определенных функциональных группировок, а также общей структурной организацией вещества, наиболее адекватной для взаимодействия с данным рецептором, т.е. их комплементарностью. Нередко термин «избирательное действие» с полным основанием заменяют термином «преимущественное действие», так как абсолютной избирательности действия веществ практически не существует.

Оценивая взаимодействие веществ с мембранными рецепторами, передающими сигнал от наружной поверхности мембраны к внутренней, необходимо учитывать и те промежуточные звенья, которые связывают рецептор с эффектором. Важнейшими компонентами этой системы являются G-белки[1], группа ферментов (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С) и вторичные передатчики (цАМФ, цГМФ, ИФ$_3$, ДАГ, Ca^{2+}). Повышение образования вторичных передатчиков приводит к активации протеинкиназ, которые обеспечивают внутриклеточное фосфорилирование важных регуляторных белков и развитие разнообразных эффектов.

Большинство из звеньев этого сложного каскада может быть точкой приложения действия фармакологических веществ. Однако пока такие примеры довольно ограничены. Так, применительно к G-белкам известны только токсины, которые с ними связываются. С G_s-белком взаимодействует токсин холерного вибриона, а с G_i-белком – токсин палочки коклюша.

Имеются отдельные вещества, которые оказывают прямое влияние на ферменты, участвующие в регуляции биосинтеза вторичных передатчиков. Так, дитерпен растительного происхождения форсколин, применяемый в экспериментальных исследованиях, стимулирует аденилатциклазу (прямое действие). Фосфодиэстеразу ингибируют метилксантины. В обоих случаях концентрация цАМФ внутри клетки повышается.

Одной из важных «мишеней» для действия веществ являются ионные каналы. Прогресс в этой области в значительной степени связан с разработкой методов регистрации функции отдельных ионных каналов. Это стимулировало не только фундаментальные исследования, посвященные изучению кинетики ионных процессов, но также способствовало созданию новых лекарственных средств, регулирующих ионные токи (табл. II.4).

Уже в середине XX века было установлено, что местные анестетики блокируют потенциалзависимые Na^+-каналы. К числу блокаторов Na^+-каналов относятся и многие противоаритмические средства. Кроме того, было показано, что ряд противоэпилептических средств (дифенин, карбамазепин) также блокируют потенциалзависимые Na^+-каналы и с этим, по-видимому, связана их противосудорожная активность.

---

[1] Типы некоторых G-белков и их функции: G_S – сопряжение возбуждающих рецепторов с аденилатциклазой; G_i – сопряжение тормозных рецепторов с аденилатциклазой; G_o – сопряжение рецепторов с ионными каналами (снижается ток Ca^{2+}); G_q – сопряжение рецепторов, активирующих фосфолипазу С; G-белки состоят из 3 субъединиц – α, β и γ.

Таблица II.4. Средства, влияющие на ионные каналы

ЛИГАНДЫ Na^{+}-КАНАЛОВ	ЛИГАНДЫ Ca^{2+}-КАНАЛОВ	ЛИГАНДЫ K^{+}-КАНАЛОВ
Блокаторы Na^{+}-каналов	**Блокаторы Ca^{2+}-каналов**	**Блокаторы K^{+}-каналов**
Местные анестетики (новокаин, лидокаин) Противоаритмические средства (хинидин, новокаинамид, этмозин) Противоэпилептические средства (дифенин, карбамазепин) **Активаторы Na^{+}-каналов** Вератридин (алкалоид; гипотензивное действие)	Антиангинальные, противоаритмические и антигипертензивные средства (верапамил, фенигидин, дилтиазем) **Активаторы Ca^{2+}-каналов** Bay K 8644 (дигидропиридин; кардиотоническое и сосудосуживающее действие)	Противоаритмические средства (амиодарон) Средство, облегчающее нервно-мышечную передачу (пимадин) Противодиабетические средства (глибенкламид) **Активаторы K^{+}-каналов** Антигипертензивные средства (миноксидил) Антиангинальные средства (никорандил)

В последние 30—40 лет большое внимание было уделено блокаторам Ca^{2+}-каналов, нарушающим вхождение ионов Ca^{2+} внутрь клетки через потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы. Повышенный интерес к этой группе веществ в значительной степени связан с тем, что ионы Ca^{2+} принимают участие во многих физиологических процессах: мышечном сокращении, секреторной активности клеток, нервно-мышечной передаче, функции тромбоцитов и т.д.

Многие препараты этой группы оказались весьма эффективными при лечении столь распространенных заболеваний, как стенокардия, сердечные аритмии, артериальная гипертензия. Широкое признание получили такие препараты, как верапамил, дилтиазем, фенигидин и многие другие.

Привлекают внимание и активаторы Ca^{2+}-каналов, например производные дигидропиридина. Подобные вещества могут найти применение в качестве кардиотоников, вазоконстрикторных средств, веществ, стимулирующих высвобождение гормонов и медиаторов, а также стимуляторов ЦНС.

Особый интерес представляет поиск блокаторов и активаторов Ca^{2+}-каналов с преимущественным действием на сердце, сосуды разных областей (мозга, сердца и др.), ЦНС. К этому имеются определенные предпосылки, так как Ca^{2+}-каналы гетерогенны.

В последние годы большое внимание привлекают вещества, регулирующие функцию K^{+}-каналов. Показано, что калиевые каналы весьма разнообразны по своей функциональной характеристике. С одной стороны, это существенно затрудняет фармакологические исследования, а с другой – создает реальные предпосылки для поиска избирательно действующих веществ. Известны как активаторы, так и блокаторы калиевых каналов.

Активаторы калиевых каналов способствуют их открыванию и выходу ионов K^{+} из клетки. Если это происходит в гладких мышцах, то развивается гиперполяризация мембраны и тонус мышц снижается. Благодаря такому механизму действуют миноксидил и диазоксид, используемые в качестве гипотензивных средств, а также антиангинальное средство никорандил.

Блокаторы калиевых каналов представляют интерес в качестве противоаритмических средств (амиодарон, орнид, соталол).

Блокаторы АТФ-зависимых калиевых каналов в поджелудочной железе повышают секрецию инсулина. По такому принципу действуют противодиабетические средства группы сульфонилмочевины (хлорпропамид, бутамид и др.).

Стимулирующий эффект аминопиридинов на ЦНС и нервно-мышечную передачу также связывают с их блокирующим влиянием на калиевые каналы.

Таким образом, воздействие на ионные каналы лежит в основе действия различных лекарственных средств.

Важной «мишенью» для действия веществ являются ферменты. Ранее уже отмечалась возможность воздействия на ферменты, регулирующие образование вторичных передатчиков (например, цАМФ). Установлено, что механизм действия нестероидных противовоспалительных средств обусловлен ингибированием циклооксигеназы и снижением биосинтеза простагландинов. В качестве гипотензивных средств используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл и др.). Хорошо известны антихолинэстеразные средства, блокирующие ацетилхолинэстеразу и стабилизирующие ацетилхолин.

Противобластомное средство метотрексат (антагонист фолиевой кислоты) блокирует дигидрофолатредуктазу, препятствуя образованию тетрагидрофолата, необходимого для синтеза пуринового нуклеотида – тимидилата. Противогерпетический препарат ацикловир, превращаясь в ацикловиртрифосфат, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

Еще одна возможная «мишень» для действия лекарственных средств – это транспортные системы для полярных молекул, ионов, мелких гидрофильных молекул. К ним относятся так называемые транспортные белки, переносящие вещества через клеточную мембрану. Они имеют распознающие участки для эндогенных веществ. Эти участки могут взаимодействовать и с лекарственными средствами. Так, трициклические антидепрессанты блокируют нейрональный захват норадреналина. Резерпин блокирует депонирование норадреналина в везикулах. Одно из значительных достижений – создание ингибиторов протонового насоса в слизистой оболочке желудка (омепразол и др.), которые показали высокую эффективность при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при гиперацидном гастрите.

В последнее время в связи с расшифровкой генома человека проводятся интенсивные исследования, связанные с использованием в качестве мишени **генов**. Несомненно, что *генная терапия* является одним из важнейших направлений современной и будущей фармакологии. Идея такой терапии заключается в регуляции функции генов, этиопатогенетическая роль которых доказана. Основные принципы генной терапии сводятся к увеличению, уменьшению или выключению экспрессии генов, а также к замене мутантного гена.

Решение этих задач стало реальным благодаря возможности клонировать цепи с заданной последовательностью нуклеотидов. Введение таких модифицированных цепей направлено на нормализацию синтеза белков, определяющих данную патологию, и соответственно на восстановление нарушенной функции клеток.

Центральной проблемой в успешном развитии генной терапии является доставка нуклеиновых кислот к клеткам-мишеням. Нуклеиновые кислоты должны попасть из экстрацеллюлярных пространств в плазму, а затем, пройдя через клеточные мембраны, проникнуть в ядро и инкорпорироваться в хромосомы. В качестве транспортеров, или векторов, предложено использовать некоторые вирусы (например, ретровирусы, аденовирусы). При этом, с помощью генной инженерии вирусы-векторы лишаются способности к репликации, т.е. из них не происходит образования новых вирионов. Предложены и другие транспортные системы – комплексы ДНК с липосомами, белками, плазмидные ДНК и прочие микрочастицы и микросферы.

Естественно, что инкорпорированный ген должен функционировать достаточно длительное время, т.е. экспрессия гена должна быть стойкой.

Потенциальные возможности генной терапии касаются многих наследственных заболеваний. К ним относятся иммунодефицитные состояния, некоторые виды патологии печени (включая гемофилию), гемоглобинопатии, заболевания легких (например, кистозный фиброз), мышечной ткани (мышечная дистрофия Дюшенна) и др.

Широким фронтом разворачиваются исследования по выяснению потенциальных путей использования генной терапии для лечения опухолевых заболеваний. Эти возможности заключаются в блокировании экспрессии онкогенных белков; в активации генов, способных подавлять рост опухолей; в стимуляции образования в опухолях специальных ферментов, превращающих пролекарства в токсичные только для опухолевых клеток соединения; повышении устойчивости клеток костного мозга к угнетающему действию антибластомных средств; повышении иммунитета против раковых клеток и т.д.

В случаях, когда возникает необходимость блокировать экспрессию определенных генов, используют специальную технологию так называемых антисмысловых (антисенсовых) олигонуклеотидов. Последние представляют собой относительно короткие цепочки нуклеотидов (из 15—25 оснований), которые комплементарны той зоне нуклеиновых кислот, где находится ген-мишень. В результате взаимодействия с антисмысловым олигонуклеотидом экспрессия данного гена подавляется. Этот принцип действия представляет интерес при лечении вирусных, опухолевых и других заболеваний. Создан первый препарат из группы антисмысловых нуклеотидов — в и т р а в е н (фомивирзен), применяемый местно при ретините, вызванном цитомегаловирусной инфекцией. Появились препараты этого типа для лечения миелоидной лейкемии и других заболеваний крови. Они проходят клинические испытания.

В настоящее время проблема использования генов в качестве мишеней для фармакологического воздействия находится в основном в стадии фундаментальных исследований. Лишь единичные перспективные вещества такого типа проходят доклинические и начальные клинические испытания. Однако не приходится сомневаться, что в этом веке появятся многие эффективные средства для генной терапии не только наследственных, но и приобретенных заболеваний. Это будут принципиально новые препараты для лечения опухолей, вирусных заболеваний, иммунодефицитных состояний, нарушений кроветворения и свертывания крови, атеросклероза и т.д.

Таким образом, возможности для направленного воздействия лекарственных средств весьма разнообразны.

6. ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОТ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И УСЛОВИЙ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

А) ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Свойства лекарственных средств в значительной степени обусловлены их химическим строением, наличием функционально активных группировок, формой и размером их молекул. Для эффективного взаимодействия вещества с рецептором необходима такая структура лекарственного средства, которая обеспечивает

наиболее тесный его контакт с рецептором. От степени сближения вещества с рецептором зависит прочность межмолекулярных связей. Так, известно, что при ионной связи электростатические силы притяжения двух разноименных зарядов обратно пропорциональны квадрату расстояния между ними, а ван-дер-ваальсовы силы обратно пропорциональны 6–7-й степени расстояния (см. табл. II.3).

Для взаимодействия вещества с рецептором особенно важно их пространственное соответствие, т.е. комплементарность. Это подтверждается различиями в активности стереоизомеров. Так, по влиянию на артериальное давление D(+)-адреналин значительно уступает по активности L(–)-адреналину. Различаются эти соединения пространственным расположением структурных элементов молекулы, что имеет решающее значение для их взаимодействия с адренорецепторами.

Если вещество имеет несколько функционально активных группировок, то необходимо учитывать расстояние между ними. Так, в ряду бис-четвертичных аммониевых соединений $(CH_3)_3N^+ - (CH_2)_n - N^+(CH_3)_3 \cdot 2X^-$ для ганглиоблокирующего действия оптимально n=6, а для блока нервно-мышечной передачи – n=10 и 18. Это свидетельствует об определенном расстоянии между анионными структурами н-холинорецепторов, с которыми происходит ионная связь четвертичных атомов азота. Для таких соединений имеют также большое значение радикалы, «экранирующие» катионные центры, величина положительно заряженного атома и концентрация заряда, а также строение молекулы, соединяющей катионные группировки.

Выяснение зависимости между химической структурой веществ и их биологической активностью является одним из наиболее важных направлений в создании новых препаратов. Кроме того, сопоставление оптимальных структур для разных групп соединений с одинаковым типом действия позволяет составить определенное представление об организации тех рецепторов, с которыми взаимодействуют данные лекарственные средства.

Многие количественные и качественные характеристики действия веществ зависят также от таких физико-химических и физических свойств, как растворимость в воде, липидах, для порошкообразных соединений – от степени их измельчения, для летучих веществ – от степени летучести и т.д. Важное значение имеет степень ионизации. Например, миорелаксанты, относящиеся по структуре к вторичным и третичным аминам, менее ионизированы и менее активны, чем полностью ионизированные четвертичные аммониевые соединения.

Б) ДОЗЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ

Действие лекарственных средств в большой степени определяется их дозой. В зависимости от дозы (концентрации) меняются скорость развития эффекта, его выраженность, продолжительность, иногда характер. Обычно с повышением дозы (концентрации) уменьшается латентный период и увеличиваются выраженность и длительность эффекта.

Дозой называют количество вещества на один прием (обычно обозначается как разовая доза).

Необходимо быть ориентированным не только в дозе, рассчитанной на однократный прием (*pro dosi*), но и в суточной дозе (*pro die*).

Обозначают дозу в граммах или долях грамма. Для более точной дозировки препаратов рассчитывают их количество на 1 кг массы тела (например, мг/кг, мкг/кг). В отдельных случаях предпочитают дозировать вещества, исходя из величины поверхности тела (на 1 $м^2$).

Минимальные дозы, в которых лекарственные средства вызывают начальный биологический эффект, называют пороговыми, или минимальными действующими. В практической медицине чаще всего используют средние терапевтические дозы, в которых препараты у преобладающего большинства больных оказывают необходимое фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении эффект выражен недостаточно, дозу повышают до высшей терапевтической. Кроме того, выделяют токсические дозы, в которых вещества вызывают опасные для организма токсические эффекты, и смертельные дозы (рис. II.12).

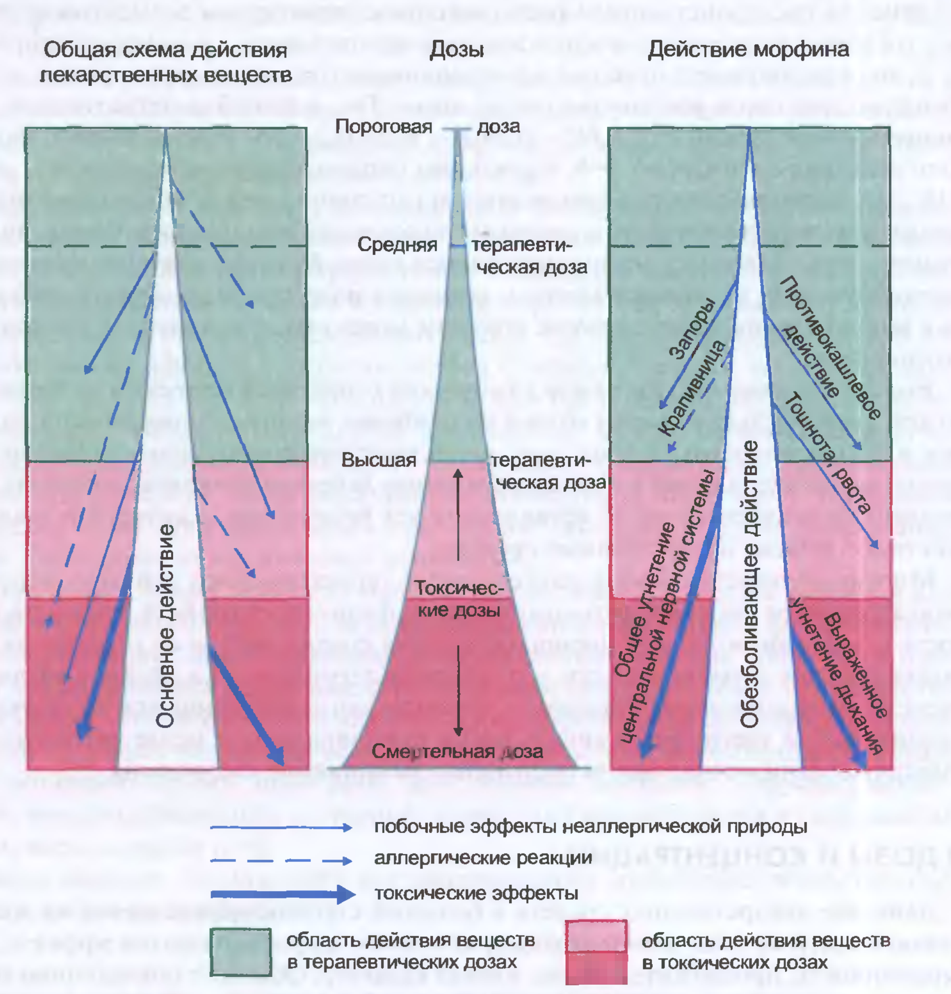


Рис. II.12. Дозы, фармакотерапевтические и неблагоприятные эффекты лекарственных средств (в качестве примера приведены основные, побочные и токсические эффекты морфина).

В некоторых случаях указывается доза препарата на курс лечения (курсовая доза). Это особенно важно при применении противомикробных химиотерапевтических средств.

Если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, то первая доза (ударная) превышает последующие.

Для веществ, вводимых ингаляционно (например, газообразные и летучие средства для наркоза), основное значение имеет их концентрация во вдыхаемом воздухе (обозначается в объемных процентах).

В) ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При повторном применении лекарственных средств действие их может изменяться в сторону как нарастания, так и уменьшения эффекта.

Увеличение эффекта ряда веществ связано с их способностью к кумуляции[1]. Под *материальной кумуляцией* имеют в виду накопление в организме фармакологического вещества. Это типично для длительно действующих препаратов, которые медленно выделяются или стойко связываются в организме (например, некоторые сердечные гликозиды из группы наперстянки). Накопление вещества при повторных его назначениях может быть причиной токсических эффектов. В связи с этим дозировать такие препараты нужно с учетом кумуляции, постепенно уменьшая дозу или увеличивая интервалы между приемами препарата.

Известны примеры и так называемой *функциональной кумуляции*, при которой «накапливается» эффект, а не вещество. Так, при алкоголизме нарастающие изменения функции ЦНС могут приводить к развитию белой горячки. В данном случае вещество (спирт этиловый) быстро окисляется и в тканях не задерживается. Суммируются лишь его нейротропные эффекты. Функциональная кумуляция происходит также при применении ингибиторов МАО.

Снижение эффективности веществ при их повторном применении — привыкание (толерантность[2]) — наблюдается при использовании разнообразных препаратов (анальгетики, гипотензивные, слабительные средства и др.). Оно может быть связано с уменьшением всасывания вещества, увеличением скорости его инактивации и (или) повышением интенсивности выведения. Возможно, что привыкание к ряду веществ обусловлено снижением чувствительности к ним рецепторных образований или уменьшением их плотности в тканях.

В случае привыкания для получения исходного эффекта дозу препарата необходимо повышать или одно вещество заменять другим. При последнем варианте следует учитывать, что существует *перекрестное привыкание* к веществам, взаимодействующим с теми же рецепторами (субстратами).

Особым видом привыкания является *тахифилаксия*[3] — привыкание, возникающее очень быстро, иногда после первого введения вещества. Так, эфедрин при повторном применении с интервалом 10—20 мин вызывает меньший подъем артериального давления, чем при 1-й инъекции.

К некоторым веществам (обычно к нейротропным) при их повторном введении развивается лекарственная зависимость (табл. II.5). Она проявляется непреодолимым стремлением к приему вещества, обычно с целью повышения настроения, улучшения самочувствия, устранения неприятных переживаний и ощущений, в том числе возникающих при отмене веществ, вызывающих лекарственную зависимость. Различают психическую и физическую лекарственную зависимость. В случае *психической лекарственной зависимости* прекращение введения препаратов (например, кокаина, галлюциногенов) вызывает лишь эмоциональный

---

[1] От лат. *cumulatio* — увеличение, скопление.
[2] От лат. *tolerantia* — терпение.
[3] От греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — бдительность, охрана.

Таблица II.5. Примеры веществ, вызывающих лекарственную зависимость

Вещества	Лекарственная зависимость		Привыкание
	психическая	физическая	
Морфин, героин, кодеин и другие опиоидные препараты	+	+	+
Барбитураты	+	+	+
Бензодиазепины	+	+	+
Спирт этиловый	+	+	+
Кокаин	+	–	–
Индийская конопля (марихуана, гашиш)	+	–	±
ЛСД-25 (диэтиламид лизергиновой кислоты)	+	–	+

дискомфорт. При приеме некоторых веществ (морфин, героин) развивается *физическая лекарственная зависимость*. Это более выраженная степень зависимости. Отмена препарата в данном случае вызывает тяжелое состояние, которое, помимо резких психических изменений, проявляется разнообразными и часто серьезными соматическими нарушениями, связанными с расстройством функций многих систем организма вплоть до смертельного исхода. Это так называемый *синдром абстиненции*[1], или *явления лишения*.

Профилактика и лечение лекарственной зависимости являются серьезной медицинской и социальной проблемой.

Г) ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В медицинской практике часто используют несколько лекарственных средств одновременно. При этом они могут взаимодействовать друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также усиливая или ослабляя побочные и токсические влияния.

Взаимодействие лекарственных средств можно классифицировать следующим образом.

I. Фармакологическое взаимодействие:

1) основанное на изменении фармакокинетики лекарственных средств;
2) основанное на изменении фармакодинамики лекарственных средств;
3) основанное на химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

II. Фармацевтическое взаимодействие.

Комбинации различных лекарственных средств нередко используют для усиления или сочетания эффектов, полезных для медицинской практики. Например, применяя некоторые психотропные средства совместно с опиоидными анальгетиками, можно существенно повысить болеутоляющее действие последних. Есть препараты, содержащие антибактериальные или противогрибковые средства со стероидными противовоспалительными веществами, что также относится к числу целесообразных комбинаций. Таких примеров немало. Вместе с тем при сочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как *несовместимость лекарственных средств*. Проявляется несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакоте-

[1] От лат. *abstinentia* – воздержание.

рапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия (так называемая *фармакологическая несовместимость*). Это может происходить при совместном применении двух или более лекарственных средств. Например, несовместимость лекарственных средств может быть причиной кровотечений, гипогликемической комы, судорог, гипертензивного криза, панцитопении и др. Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (*фармацевтическая несовместимость*).

Фармакологическое взаимодействие

Фармакологическое взаимодействие связано с тем, что одно вещество изменяет фармакокинетику или(и) фармакодинамику другого вещества. *Фармакокинетический тип взаимодействия* может быть связан с нарушением всасывания, биотрансформации, транспорта, депонирования и выведения одного из веществ. *Фармакодинамический тип взаимодействия* является результатом прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов, ионных каналов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем. При этом основной эффект может изменяться количественно (усиливаться, ослабляться) или качественно. Кроме того, возможно *химическое и физико-химическое взаимодействие* веществ при их совместном применении.

Фармакокинетический тип взаимодействия (табл. II.6) может проявляться уже на этапе *всасывания* веществ, которое может изменяться по разным причинам. Так, в пищеварительном тракте возможны связывание веществ адсорбирующими средствами (активированным углем, белой глиной) или анионобменными смолами (например, гиполипидемическим средством холестирамином), образование неактивных хелатных соединений или комплексонов (в частности, по такому принципу взаимодействуют антибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция, магния). Все эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственных средств и соответственно уменьшают их фармакотерапевтические эффекты. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта существенное значение имеет pH среды. Так, изменяя реакцию пищеварительных соков, можно существенно повлиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений. Ранее было отмечено, что при снижении степени ионизации повышается липофильность таких веществ, что способствует их всасыванию.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ. Так, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание сердечного гликозида дигоксина, тогда как холиноблокатор атропин, уменьшающий перистальтику, благоприятствует абсорбции дигоксина. Известны примеры взаимодействия веществ на уровне их прохождения через слизистую оболочку кишечника (например, барбитураты уменьшают всасывание противогрибкового средства гризеофульвина).

Угнетение активности ферментов также может влиять на всасывание. Так, противоэпилептический препарат дифенин ингибирует фолатдеконъюгазу и нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищевых продуктов. В результате развивается недостаточность фолиевой кислоты.

Некоторые вещества (алмагель, вазелиновое масло) образуют слой на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может несколько затруднять всасывание лекарственных средств.

Взаимодействие веществ возможно на этапе их *связывания с белками крови*. В этом случае одно вещество может вытеснять другое из комплекса с белками плазмы крови. Так, противовоспалительные препараты индометацин и бутадион

Таблица II.6. Примеры фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств

Группа комбинируемых препаратов		Результат взаимодействия препаратов I и II групп	
I	II	эффект	механизм
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин, неодикумарин и др.)	Алмагель	Ослабление противосвертывающего действия веществ I группы	Алмагель затрудняет всасывание веществ I группы в желудочно-кишечном тракте
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин, неодикумарин и др.)	Холестирамин	Ослабление противосвертывающего действия веществ I группы	Холестирамин связывает в просвете кишечника вещества I группы и уменьшает их всасывание
Салицилаты (кислота ацетилсалициловая и др.)	Фенобарбитал	Ослабление действия салицилатов	Фенобарбитал усиливает биотрансформацию салицилатов в печени
Опиоидные анальгетики (морфин и др.)	Неизбирательные ингибиторы МАО	Усиление и пролонгирование действия веществ I группы с возможным угнетением дыхания	Неизбирательные ингибиторы МАО угнетают инактивацию в печени веществ I группы
Синтетические противодиабетические средства (хлорпропамид и др.)	Бутадион	Усиление гипогликемического эффекта вплоть до комы	Бутадион вытесняет вещества I группы из связи с белками плазмы крови, повышая их концентрацию в крови
Салицилаты (кислота ацетилсалициловая)	Антацидные средства, оказывающие системное действие	Некоторое ослабление действия салицилатов	Антацидные средства уменьшают реабсорбцию салицилатов в почках (в щелочной среде), повышая их выведение с мочой. Концентрация салицилатов в крови при этом снижается

высвобождают из комплекса с белками плазмы крови антикоагулянты непрямого действия (группы кумарина). Это повышает концентрацию свободной фракции антикоагулянтов и может привести к кровотечению. По аналогичному принципу бутадион и салицилаты увеличивают концентрацию в крови свободной фракции гипогликемических средств (типа хлорпропамида) и могут вызвать гипогликемическую кому.

Некоторые лекарственные средства способны взаимодействовать на уровне *биотрансформации* веществ. Имеются препараты, которые повышают (индуцируют) активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, дифенин, гризеофульвин и др.). На фоне действия последних биотрансформация многих веществ протекает более интенсивно, и это снижает выраженность и продолжительность их эффекта (как и самих индукторов ферментов). Однако в клинических условиях это проявляется достаточно отчетливо только при применении индукторов ферментов в больших дозах и достаточно длительное время.

Возможно также взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибирующим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты. Так, известен ингибитор ксантиноксидазы – противоподагрический препарат аллопуринол, который повышает токсичность противоопухолевого средства меркаптопурина (усиливает его угнетающее действие на кроветворение). Тетурам, при-

меняемый при лечении алкоголизма, угнетает альдегиддегидрогеназу и, нарушая метаболизм этилового спирта, повышает его токсические эффекты.

Выведение лекарственных средств также может существенно изменяться при комбинированном применении веществ. Ранее уже было отмечено, что реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от значений pH первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше ионизация, тем выше липофильность вещества и тем интенсивнее протекает его реабсорбция в почечных канальцах. Естественно, что более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для подщелачивания мочи используют натрия гидрокарбонат, а для подкисления – аммония хлорид (имеются и другие препараты аналогичного действия). При комбинированном применении лекарственных средств может нарушаться их секреция в почечных канальцах. Так, пробенецид угнетает секрецию пенициллинов в почечных канальцах и тем самым пролонгирует их антибактериальное действие.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии веществ их фармакокинетика может изменяться на нескольких этапах одновременно (например, барбитураты влияют на всасывание и биотрансформацию неодикумарина).

Фармакодинамический тип взаимодействия отражает взаимодействие веществ, основанное на особенностях их фармакодинамики (табл. II.7). Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов (см. выше). При этом одно соединение может усиливать или ослаблять действие другого. В случае *синергизма*[1] взаимодействие веществ сопровождается усилением конечного эффекта.

Таблица II.7. Примеры фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств

Группа комбинируемых препаратов		Результат взаимодействия препаратов I и II групп	
I	II	эффект	механизм
1	2	3	4
Курареподобные средства деполяризующего типа действия (дитилин)	Антихолинэстеразные средства	Значительное усиление и пролонгирование действия деполяризующих курареподобных средств	Антихолинэстеразные средства препятствуют гидролизу медиатора ацетилхолина, который является синергистом дитилина (оба соединения вызывают деполяризацию субсинаптической мембраны)
α-Адреноблокаторы (фентоламин и др.)	Адреналин	Уменьшение вазопрессорного действия адреналина или его «извращение» (возникает гипотензивный эффект)	α-Адреноблокаторы являются антагонистами адреналина в отношении α-адренорецепторов. На фоне блокады α-адренорецепторов проявляется возбуждающее действие адреналина на β-адренорецепторы сосудов
Симпатолитики (резерпин и др.)	Симпатомиметики (эфедрин и др.)	Ослабление действия симпатомиметиков	Симпатолитики являются антагонистами симпатомиметиков по влиянию на высвобождение норадреналина из адренергических окончаний

[1] От греч. *synergos* – действующие вместе.

Продолжение табл.

1	2	3	4
Фторотан	Адреналин	Нарушение ритма сердечных сокращений	Фторотан повышает чувствительность миокарда к действию адреналина
Кислота ацетилсалициловая	Антикоагулянты (неодикумарин, варфарин, фенилин и др.)	Кровотечения	Кислота ацетилсалициловая вызывает изъязвление слизистой оболочки желудка, уменьшает содержание в крови протромбина и снижает агрегацию тромбоцитов. На этом фоне антикоагулянты способствуют кровотечению
Антипсихотические средства (аминазин, галоперидол), анксиолитики (диазепам и др.)	Спирт этиловый	Значительное усиление угнетающего эффекта спирта этилового на ЦНС	Антипсихотические средства и анксиолитики потенцируют действие спирта этилового на ЦНС
Пенициллин	Тетрациклины, левомицетин	Ослабление противомикробного действия пенициллина	Пенициллин влияет только на делящиеся клетки. Вместе с тем тетрациклин и левомицетин подавляют деление микроорганизмов
Антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин, неомицин, канамицин)	Курареподобные средства	Усиление миопаралитического действия курареподобных средств	Аминогликозиды и курареподобные средства по угнетающему влиянию на нервно-мышечную передачу являются синергистами
Антибиотики группы аминогликозидов	Антибиотики группы аминогликозидов	Усиление ототоксичности и курареподобного действия	Синергизм (суммирование эффектов) антибиотиков одной группы
Сульфаниламидные препараты	Новокаин	Ослабление противомикробного действия сульфаниламидных препаратов	При гидролизе новокаина образуется парааминобензойная кислота, которая является конкурентным антагонистом сульфаниламидных препаратов

Синергизм лекарственных средств может проявляться простым суммированием или потенцированием эффектов. Суммированный (аддитивный[1]) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов (например, так взаимодействуют средства для наркоза). Если при введении двух веществ общий эффект превышает (иногда значительно) сумму эффектов обоих веществ, это свидетельствует о потенцировании (например, антипсихотические препараты потенцируют действие средств для наркоза).

Синергизм может быть прямой (если оба соединения действуют на один субстрат) или косвенный (при разной локализации их действия).

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют *антагонизмом*. По аналогии с синергизмом выделяют прямой

[1] От лат. *additio* — прибавление.

или косвенный антагонизм (о характере взаимодействия на уровне рецепторов см. выше).

Кроме того, выделяют так называемый синергоантагонизм, при котором одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, а другие ослабляются. Так, на фоне α-адреноблокаторов стимулирующее действие адреналина на α-адренорецепторы сосудов уменьшается, а на β-адренорецепторы – становится более выраженным.

Химическое и физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. Так, уже была упомянута способность адсорбирующих средств затруднять всасывание веществ из пищеварительного тракта. При передозировке антикоагулянта гепарина назначают его антидот – протамина сульфат, который инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним. Это примеры физико-химического взаимодействия.

Иллюстрацией химического взаимодействия является образование комплексонов. Так, ионы кальция связывает динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б; Na_2ЭДТА), ионы свинца, ртути, кадмия, кобальта, урана – тетацин-кальций ($CaNa_2$ЭДТА), ионы меди, ртути, свинца, железа, кальция – пеницилламин.

Таким образом, возможности фармакологического взаимодействия веществ весьма разнообразны (см. табл. II.6 и II.7).

Фармацевтическое взаимодействие

Возможны случаи фармацевтической несовместимости, при которой в процессе изготовления препаратов и(или) их хранения, а также при смешивании в одном шприце происходит взаимодействие компонентов смеси и наступают такие изменения, в результате которых препарат становится непригодным для практического использования. При этом имевшаяся ранее у исходных компонентов фармакотерапевтическая активность снижается или исчезает. В некоторых случаях появляются новые, иногда неблагоприятные (токсические) свойства.

Фармацевтическая несовместимость может быть связана с химическими, физическими и физико-химическими свойствами веществ. Например, несовместимость может быть обусловлена недостаточной или полной нерастворимостью веществ в растворителе, коагуляцией лекарственных форм, расслоением эмульсии, отсыреванием и расплавлением порошков в связи с их гигроскопичностью; возможна нежелательная адсорбция активных веществ. При неправильных рецептурных прописях в результате химического взаимодействия веществ иногда образуется осадок или изменяются цвет, вкус, запах и консистенция лекарственной формы.

7. ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ЕГО СОСТОЯНИЯ ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А) ВОЗРАСТ

Чувствительность к лекарственным средствам меняется в зависимости от возраста. В связи с этим выделилась так называемая перинатальная фармакология, исследующая особенности влияния лекарственных средств на плод от 24 нед до родов и на новорожденного (до 4 нед жизни). По чувствительности к лекарственным веществам плод в последний триместр и новорожденные в первый

месяц жизни существенно отличаются от взрослых. Это связано с недостаточностью многих ферментов, функций почек, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недоразвитием ЦНС. Рецепторы в этот период жизни также обладают иной чувствительностью к лекарственным средствам. Например, новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС (в частности, к морфину). Очень токсичен для них левомицетин, который может вызвать даже смертельный исход. Это объясняется тем, что в печени у новорожденных нет необходимых ферментов для его детоксикации. Детям младшего возраста не следует назначать вещества, усиливающие секрецию желез (бронхиальных, слизистой оболочки носа и др.), так как это может нарушить процесс дыхания и явиться причиной патологии органов дыхания.

Область фармакологии, занимающаяся изучением особенностей действия веществ на детский организм, называется педиатрической фармакологией.

В Государственной фармакопее приведена таблица высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих веществ для детей разного возраста. Для остальных веществ расчет можно упростить, приняв, что на каждый год жизни ребенка требуется 1/20 дозы для взрослого.

В пожилом и старческом возрасте замедлено всасывание лекарственных веществ, менее эффективно протекает их метаболизм, понижена скорость экскреции препаратов почками. В целом чувствительность к большинству лекарственных средств в пожилом и старческом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена. При этом ассортимент препаратов следует ограничивать минимально токсичными средствами.

Выяснение особенностей действия и применения лекарственных средств у больных пожилого и старческого возраста (так называемая гериатрическая[1] фармакология) приобретает все большее значение, так как удельный вес этих возрастных групп среди общего числа населения значительно возрос.

Б) ПОЛ

В эксперименте на животных показано, что к ряду веществ (никотин, стрихнин) мужские особи менее чувствительны, чем женские. Были отмечены также связанные с полом различия в метаболизме ряда веществ. Имеются и клинические наблюдения. Так, клиренс парацетамола происходит у мужчин быстрее, чем у женщин. У женщин в менопаузе задерживается абсорбция ионов кальция в кишечнике. Биодоступность верапамила у женщин выше, чем у мужчин. Окисление диазепама происходит быстрее у женщин. Противоаритмические вещества чаще вызывают аритмогенный эффект (так называемые «пируэты») у женщин. Для снятия послеоперационных болей мужчинам требуются бóльшие дозы морфина, чем женщинам.

Однако в целом эта проблема исследована недостаточно. В каждом случае важно выяснить причины полового различия в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств.

В) ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Чувствительность к лекарственным средствам может быть обусловлена генетически. Это проявляется как количественно, так и качественно. Например, при генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови длительность дей-

---

[1] От греч. *geron* – старик, *iatreia* – лечение.

ствия миорелаксанта дитилина резко возрастает и может достигать 6–8 ч и более (в обычных условиях дитилин действует в течение 5–7 мин).

Известно, что скорость ацетилирования противотуберкулезного средства изониазида варьирует довольно широко. Выделяют лиц с быстрой и медленной метаболизирующей активностью. Считают, что у людей с медленной инактивацией изониазида имеется недостаточность генов, регулирующих синтез фермента, обеспечивающего ацетилирование этого препарата.

Известны примеры атипичных реакций на вещества (*идиосинкразия*[1]). Например, противомалярийные средства из группы 8-аминохинолина (примахин и др.) у лиц с генетической энзимопатией могут вызывать гемолиз (дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к образованию хинона, который и оказывает гемолитическое действие). Известны и другие вещества с потенциальным гемолитическим эффектом. К ним относят аминохинолины (примахин, хлорохин), сульфоны (дапсон), сульфаниламиды (сульфацил-натрий, сульфапиридазин), нитрофураны (фуразолидон, фурадонин), неопиоидные анальгетики (кислота ацетилсалициловая) и разные другие вещества (кислота налидиксовая, хинин, хинидин, левомицетин).

Выяснение роли генетических факторов в чувствительности организма к лекарственным веществам является основной задачей специальной области фармакологии — *фармакогенетики*.

Г) СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Эффект препаратов может зависеть от состояния организма, в частности от патологии, при которой их назначают. Так, жаропонижающие средства снижают температуру тела только при лихорадке (при нормотермии они не действуют). Влияние сердечных гликозидов на кровообращение проявляется только на фоне сердечной недостаточности. Гипотензивное действие ганглиоблокаторов тем больше, чем выше тонус симпатической иннервации. При гипертиреозе повышается чувствительность миокарда к адреналину.

Заболевания, сопровождающиеся нарушением функции почек или печени, изменяют соответственно экскрецию и биотрансформацию веществ. При этом могут изменяться и другие параметры — связывание с белками, биодоступность, распределение.

Изменяется фармакокинетика лекарственных средств при беременности, при ожирении.

Д) ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНЫХ РИТМОВ

Суточные ритмы[2] имеют важное значение для физиологических функций. Общеизвестно, что чередование бодрствования и сна сказывается существенным образом на активности нервной системы и эндокринных желез и соответственно на состоянии других органов и систем. В свою очередь это отражается на чувствительности организма к различным веществам. Исследование зависимости фармакологического эффекта от суточного периодизма является одной из основ-

[1] От греч. *idios* — своеобразный, *synkrasis* — смешение.

[2] Используют также термин «циркадные (околосуточные) ритмы» (от лат. *circa* — около, *dies* — день). Имеются в виду циклические колебания биологических процессов в интервале 20–28 ч.

ных задач нового направления, названного хронофармакологией. Последняя включает как *хронофармакодинамику*, так и *хронофармакокинетику*[1].

В зависимости от времени суток действие веществ может изменяться не только количественно, но иногда и качественно. В большинстве случаев наиболее выраженный их эффект отмечается в период максимальной активности (у людей – в дневное время, у ночных животных – в темное время суток). Так, у человека болеутоляющее средство морфин более активен в начале второй половины дня, чем ранним утром или ночью. Обнаружены суточные колебания и в продукции эндогенных пептидов с анальгетической активностью (энкефалинов и эндорфинов). При стенокардии нитроглицерин более эффективен утром, чем во второй половине дня.

В зависимости от суточного периодизма существенно меняется и токсичность веществ. Так, в экспериментах на животных в разное время суток летальный эффект фенобарбитала в токсической дозе колеблется от 0 до 100%.

Фармакокинетические параметры также зависят от суточных ритмов. В частности, наибольшее всасывание противогрибкового препарата гризеофульвина у человека происходит примерно в 12 ч дня. В течение суток меняется интенсивность метаболизма веществ (например, гексобарбитала). Существенно изменяются в зависимости от времени суток функция почек и их способность экскретировать фармакологические средства. Для фенамина показано, что у человека особенно большие его количества выделяются почками ранним утром (что, по-видимому, связано с колебаниями pH мочи). Препараты лития при введении внутрь выделяются ночью в меньших количествах, чем в дневное время.

Таким образом, фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят от суточного периодизма. К этому следует добавить, что сами лекарственные средства могут влиять на фазы и амплитуду суточного ритма. Следует также учитывать, что результат их взаимодействия с организмом в разное время суток может изменяться при различных патологических состояниях и заболеваниях.

Хотя объем сведений в области хронофармакологии ограничен, значимость этих данных для рационального дозирования препаратов в зависимости от времени их приема не вызывает сомнений. Известно, что для физиологических функций определенное значение имеют также сезонные ритмы, что, очевидно, сказывается и на эффектах лекарственных веществ.

8. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Профилактическое применение[2] лекарственных средств имеет в виду предупреждение определенных заболеваний. С этой целью используют дезинфицирующие, химиотерапевтические вещества и др.

Этиотропная[3] (каузальная[4]) терапия направлена на устранение причины заболевания (так, антибиотики действуют на бактерии, противомалярийные средства – на плазмодии малярии).

---

[1] Вместо хронофармакодинамики и хронофармакокинетики предложены два аналогичных по значению термина – «*хранестезия*» (чувствительность к веществам в разное время суток) и «*хронокинетика*» (зависимость фармакокинетических характеристик от суточного ритма).

[2] От греч. *prophylaktikos* – предохранительный.

[3] От греч. *aitia* – причина, *tropos* – направление.

[4] От лат. *causa* – причина.

Главной задачей симптоматической терапии является устранение нежелательных симптомов (например, боли), что оказывает существенное влияние и на течение основного патологического процесса. В связи с этим во многих случаях симптоматическая терапия играет роль патогенетической[1].

Заместительная терапия используется при дефиците естественных биогенных веществ. Так, при недостаточности желез внутренней секреции (при сахарном диабете, микседеме) вводят соответствующие гормональные препараты. Длительность такой терапии измеряется месяцами и годами.

9. ОСНОВНОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. ИДИОСИНКРАЗИЯ. ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Лекарственные средства назначают для получения определенного фармакотерапевтического эффекта: для уменьшения боли, гипотензивные средства для снижения артериального давления и т.д. Все это — проявление основного действия препаратов, ради которого их применяют в практической медицине. Однако наряду с желательными эффектами практически все вещества оказывают неблагоприятное действие, к которому относятся отрицательное побочное действие неаллергической природы, аллергические реакции, токсические и другие эффекты.

К проявлениям побочного действия неаллергического происхождения относят только те эффекты, которые возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия (см. рис. II.12). Так, фенобарбитал при использовании в качестве противоэпилептического средства может быть причиной сонливости. Обезболивающий препарат морфин в терапевтических дозах вызывает эйфорию, повышение тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта.

Побочное действие может быть первичным и вторичным. Первичное действие возникает как прямое следствие влияния данного препарата на определенный субстрат (например, тошнота, рвота при раздражающем действии веществ на слизистую оболочку желудка). Вторичное побочное действие относится к косвенно возникающим неблагоприятным влияниям (например, гиповитаминоз при подавлении кишечной флоры антибиотиками).

Неблагоприятные эффекты веществ весьма разнообразны по характеру, бывают разной выраженности и продолжительности. Побочное действие может быть направлено на нервную систему, кровь и кроветворение, органы кровообращения, дыхания, пищеварения, почки, эндокринные железы и т.д. Одни побочные эффекты переносятся относительно легко (умеренная тошнота, головная боль и др.), другие могут быть тяжелыми и даже угрожающими жизни (поражение печени, лейкопения, апластическая анемия).

К отрицательным влияниям, оказываемым лекарственными веществами, относятся также аллергические[2] реакции, частота которых довольно велика. Возникают они независимо от дозы вводимого вещества. Лекарственные средства в данном случае выступают в роли антигенов (аллергенов). *Лекарственные аллергии* обычно подразделяются на 4 типа.

Тип I (немедленная аллергия). Данный тип гиперчувствительности связан с вовлечением в реакцию IgE-антител. Проявляется это крапивницей, сосудистым оте-

[1] От греч. *pathos* — страдание, *genesis* — происхождение.

[2] От греч. *allas* — другой, *ergon* — действие.

ком, ринитом, бронхоспазмом, анафилактическим шоком. Такие реакции возможны при применении пенициллинов, сульфаниламидов и др.

Тип II. При этом типе лекарственной аллергии IgG- и IgM-антитела, активируя систему комплемента, взаимодействуют с циркулирующими клетками крови и вызывают их лизис. Так, метилдофа может вызывать гемолитическую анемию, хинидин – тромбоцитопеническую пурпуру, ряд препаратов (например, анальгин) иногда являются причиной развития агранулоцитоза.

Тип III. Очевидно, в развитии данного типа лекарственной аллергии принимают участие IgG-, а также IgM- и IgE-антитела (+ комплемент). Комплекс «антиген–антитело–комплемент» взаимодействует с сосудистым эндотелием и повреждает его. Возникает так называемая сывороточная болезнь. Проявляется она крапивницей, артралгией, артритом, лимфаденопатией, лихорадкой. Сывороточную болезнь могут вызывать пенициллин, сульфаниламиды, йодиды и другие препараты.

Тип IV. В данном случае реакция опосредуется через клеточные механизмы иммунитета, включающие сенсибилизированные Т-лимфоциты и макрофаги. Возникает при местном нанесении вещества и проявляется контактным дерматитом.

Идиосинкразия (см. выше) также может быть одной из причин неблагоприятных реакций на вещества.

В дозах, превышающих терапевтические, вещества вызывают токсические эффекты. Последние обычно проявляются в виде тех или иных серьезных нарушений функций органов и систем (снижение слуха, вестибулярные расстройства, слепота в результате поражения зрительного нерва, выраженное нарушение проведения возбуждения по миокарду, поражение печени, кроветворения, угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга).

Основной причиной токсических эффектов является передозировка – случайное или сознательное превышение максимально переносимых доз. Кроме того, возможно накопление токсических концентраций веществ в организме в результате нарушения их метаболизма (например, при патологии печени) или замедленного их выведения (при некоторых заболеваниях почек).

Лекарственные средства, назначаемые во время беременности, могут оказывать отрицательные влияния на эмбрион и плод. К таким влияниям относится тератогенное[1] действие веществ, которое приводит к рождению детей с различными аномалиями.

Внимание к возможному тератогенному действию лекарственных средств привлекла трагедия, связанная с использованием в ряде стран талидомида. Этот препарат был введен в медицинскую практику в качестве успокаивающего и снотворного средства. Однако, как выяснилось, талидомид обладает выраженными тератогенными свойствами. В период его применения родились несколько тысяч детей с различными аномалиями (фокомелия[2], амелия[3], гемангиомы на лице, аномалии со стороны желудочно-кишечного тракта и др.). Эти события заставили особенно настороженно относиться не только к новым, но и к уже известным препаратам.

Для изучения тератогенного действия веществ была сделана попытка создать адекватную модель на животных, однако эти исследования не увенчались успехом. До настоящего времени нет достаточно доказательных экспериментальных методов для выяснения потенциальной тератогенности веществ при их внедрении в

---

[1] От греч. *teras* – урод.

[2] Фокомелия – ластоподобные конечности. От греч. *phoke* – тюлень, *melos* – конечность.

[3] Амелия – отсутствие конечностей

клиническую практику. Дело в том, что аномалии развития у животных вызывают многие вещества, в том числе и препараты, широко применяемые в медицине, которые, по имеющимся данным, не оказывают тератогенного действия на эмбрион человека. Таким образом, на достоверность могут претендовать только отрицательные результаты. Если вещество не вызывает аномалий развития у животных, есть основания считать, что их не будет и у человека. Если же соединение тератогенно для животных, это еще не значит, что действие проявится и в отношении человека. Тем не менее к таким препаратам следует относиться с учетом возможной тератогенности. Принимая во внимание подобную неопределенность прогнозов, женщинам в первые 2–3 мес беременности, когда у эмбриона формируются основные органы, рекомендуется воздерживаться от приема лекарственных средств без абсолютных к тому показаний. Наиболее опасным в отношении тератогенного действия считают I триместр беременности (особенно первые 3–8 нед), т.е. период органогенеза. В эти сроки повышен риск тяжелой аномалии развития эмбриона.

Вместе с тем следует учитывать, что лекарственные вещества могут оказывать на эмбрион и плод неблагоприятное воздействие, не связанное с нарушением органогенеза, что не относится к тератогенному действию. Его можно расценивать как побочное или токсическое действие лекарственных средств. Оно может проявляться на разных стадиях беременности. Если такие эффекты возникают до 12 нед беременности, их называют эмбриотоксическими[1], в более поздние сроки – фетотоксическими[2].

При назначении препаратов беременным следует учитывать, что в случае прохождения веществ через плаценту они могут оказывать неблагоприятное влияние на плод. Так, стрептомицин, назначаемый беременной, способен вызвать глухоту у плода (повреждается VIII пара черепных нервов). Тетрациклины отрицательно влияют на развитие костей у плода. У матери, страдающей морфинизмом, новорожденный также может обладать физической зависимостью к морфину. Если перед родами роженице дают антикоагулянты, возможно возникновение кровотечений у новорожденного. Таких примеров много. Они свидетельствуют о том, что через плаценту проходят различные химические соединения (липофильные). В связи с этим беременным следует проводить фармакотерапию только по строгим показаниям. При этом необходимо особенно тщательно выбирать наименее токсичные и заведомо хорошо апробированные лекарственные средства.

Кроме того, следует учитывать возможность попадания лекарственных веществ новорожденным с молоком матери, что может оказывать на них неблагоприятное влияние. Например, пенициллин может вызывать аллергические реакции, сульфаниламидные препараты – гемолитическую анемию, антикоагулянты – кровоточивость.

При создании новых лекарственных средств следует также иметь в виду потенциальную возможность таких серьезных отрицательных эффектов, как химическая мутагенность и канцерогенность. Мутагенность[3] – это способность веществ вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, что проявляется в изменении генотипа потомства. Канцерогенность[4] – это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей.

Неблагоприятные эффекты веществ могут возникать также при их неудачном сочетании – при лекарственной несовместимости (см. выше).

---

[1] От греч. *embryon* – зародыш.

[2] От лат. *fetus* – плод.

[3] От лат. *mutatio* – изменение, греч. *genos* – происхождение.

[4] От лат. *cancer* – рак.

10. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ[1]

Острые отравления химическими веществами, в том числе лекарственными средствами, встречаются довольно часто. Отравления могут быть случайными, преднамеренными (суицидальные[2]) и связанными с особенностями профессии. Наиболее часто встречаются острые отравления этиловым спиртом, снотворными средствами, психотропными препаратами, опиоидными и неопиоидными анальгетиками, фосфорорганическими инсектицидами и другими соединениями.

Для лечения отравлений химическими веществами созданы специальные токсикологические центры и отделения. Основная задача при лечении острых отравлений заключается в удалении из организма вещества, вызвавшего интоксикацию. При тяжелом состоянии пациентов этому должны предшествовать общетерапевтические и реанимационные мероприятия, направленные на обеспечение функционирования жизненно важных систем — дыхания и кровообращения.

Принципы детоксикации заключаются в следующем. Прежде всего необходимо задержать всасывание вещества на путях введения. Если вещество частично или полностью всосалось, следует ускорить его выведение из организма, а также воспользоваться антидотами для его обезвреживания и устранения неблагоприятных эффектов.

А) ЗАДЕРЖКА ВСАСЫВАНИЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА В КРОВЬ

Наиболее часто острые отравления вызваны приемом веществ внутрь. Поэтому одним из важных методов детоксикации является очищение желудка. Для этого вызывают рвоту или промывают желудок. Рвоту вызывают механическим путем (раздражением задней стенки глотки), приемом концентрированных растворов натрия хлорида или натрия сульфата, введением рвотного средства апоморфина. При отравлении веществами, повреждающими слизистые оболочки (кислоты и щелочи), рвоту не следует вызывать, так как произойдет дополнительное повреждение слизистой оболочки пищевода. Кроме того, возможны аспирация веществ и ожог дыхательных путей. Более эффективно и безопасно промывание желудка с помощью зонда. Сначала удаляют содержимое желудка, а затем желудок промывают теплой водой, изотоническим раствором натрия хлорида, раствором калия перманганата, в которые при необходимости добавляют активированный уголь и другие антидоты. Промывают желудок несколько раз (через 3–4 ч) до полного очищения его от вещества.

Для задержки всасывания веществ из кишечника дают адсорбирующие средства (активированный уголь) и слабительные (солевые слабительные, вазелиновое масло). Кроме того, проводят промывание кишечника.

Если вещество, вызвавшее интоксикацию, нанесено на кожу или слизистые оболочки, необходимо тщательно промыть их (лучше всего проточной водой).

При попадании токсичных веществ через легкие следует прекратить их ингаляцию (удалить пострадавшего из отравленной атмосферы или надеть на него противогаз).

При подкожном введении токсичного вещества всасывание его из места введения можно замедлить инъекциями раствора адреналина вокруг места введения

[1] Этот раздел относится к общей токсикологии.

[2] От лат. *suicidum* — самоубийство (*sui* — себя, *caedo* — убиваю).

вещества, а также охлаждением этой области (на кожную поверхность помещают пузырь со льдом). Если возможно, накладывают жгут, затрудняющий отток крови и создающий венозный застой в области введения вещества. Все эти мероприятия уменьшают системное токсическое действие вещества.

Б) УДАЛЕНИЕ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ОРГАНИЗМА

Если вещество всосалось и оказывает резорбтивное действие, основные усилия должны быть направлены на скорейшее выведение его из организма. С этой целью используют форсированный диурез, перитонеальный диализ, гемодиализ, гемосорбцию, замещение крови и др.

Метод *форсированного диуреза* заключается в сочетании водной нагрузки с применением активных мочегонных средств (фуросемид, маннит). В отдельных случаях ощелачивание или подкисление мочи (в зависимости от свойств вещества) способствует более быстрому выведению вещества (за счет уменьшения его реабсорбции в почечных канальцах). Методом форсированного диуреза удается выводить только свободные вещества, не связанные с белками и липидами крови. При использовании этого метода следует поддерживать электролитный баланс, который может быть нарушен вследствие выведения из организма значительного количества ионов. При острой сердечно-сосудистой недостаточности, выраженном нарушении функции почек и опасности развития отека мозга или легких форсированный диурез противопоказан.

Помимо форсированного диуреза, используют гемодиализ или перитонеальный диализ[1]. При *гемодиализе* (искусственная почка) кровь проходит через диализатор с полупроницаемой мембраной и в значительной степени освобождается от не связанных с белками токсичных веществ (например, барбитуратов). Гемодиализ противопоказан при резком снижении артериального давления.

Перитонеальный диализ заключается в промывании полости брюшины раствором электролитов. В зависимости от характера отравления используют определенные диализирующие жидкости, способствующие наиболее быстрому выведению веществ в полость брюшины. Одновременно с диализирующим раствором для профилактики инфекции вводят антибиотики. Несмотря на высокую эффективность этих методов, они не универсальны, так как не все химические соединения хорошо диализируются (т.е. не проходят через полупроницаемую мембрану диализатора при гемодиализе или через брюшину при перитонеальном диализе).

Одним из методов детоксикации является *гемосорбция.* В данном случае токсичные вещества, находящиеся в крови, адсорбируются на специальных сорбентах (например, на гранулированном активированном угле с покрытием белками крови). Этот метод позволяет успешно проводить детоксикацию организма при отравлениях антипсихотическими средствами, анксиолитиками, фосфорорганическими соединениями и др. Важно, что метод эффективен и в тех случаях, когда препараты плохо диализируются (в том числе вещества, связанные с белками плазмы) и гемодиализ не дает положительного результата.

При лечении острых отравлений используется также *замещение крови.* В таких случаях кровопускание сочетается с переливанием донорской крови. Наиболее показано использование этого метода при отравлении веществами, действующими непосредственно на кровь, например вызывающими метгемоглобинообразо-

---

[1] Диализ (от греч. *dialysis* – отделение) – отделение коллоидных частиц от растворенного вещества.

вание (так действуют нитриты, нитробензолы и др.). Кроме того, метод весьма эффективен при отравлении высокомолекулярными соединениями, прочно связывающимися с белками плазмы. Операция замещения крови противопоказана при резких нарушениях кровообращения, тромбофлебите.

За последние годы при лечении отравлений некоторыми веществами получил распространение *плазмаферез*[1], при котором производится удаление плазмы без потери форменных элементов крови с последующим замещением ее донорской плазмой или раствором электролитов с альбумином.

Иногда с целью детоксикации через грудной лимфатический проток удаляют лимфу (*лимфорея*). Возможны *лимфодиализ*, *лимфосорбция*. Большого значения эти методы при лечении острых отравлений лекарственными веществами не имеют.

Если отравление произошло веществами, выделяющимися легкими, то форсированное дыхание является одним из важных способов лечения такой интоксикации (например, средствами для ингаляционного наркоза). Гипервентиляцию можно вызвать стимулятором дыхания карбогеном, а также искусственным дыханием.

Усиление биотрансформации токсичных веществ в организме при лечении острых отравлений существенной роли не играет.

В) УСТРАНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ВСОСАВШЕГОСЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА

Если установлено, каким веществом вызвано отравление, то прибегают к детоксикации организма с помощью антидотов[2].

Антидотами называют средства, применяемые для специфического лечения отравлений химическими веществами. К ним относятся вещества, которые инактивируют яды посредством химического или физического взаимодействия либо за счет фармакологического антагонизма (на уровне физиологических систем, рецепторов и т.д.)[3]. Так, при отравлении тяжелыми металлами применяют соединения, которые образуют с ними нетоксичные комплексы (например, унитиол, D-пеницилламин, $CaNa_2$ЭДТА). Известны антидоты, которые вступают в реакцию с веществом и высвобождают субстрат (например, оксимы – реактиваторы холинэстеразы; аналогичным образом действуют антидоты, применяемые при отравлении метгемоглобинобразующими веществами). Широко используют при острых отравлениях фармакологические антагонисты (атропин при отравлении антихолинэстеразными средствами, налоксон при отравлении морфином и т.д.). Обычно фармакологические антагонисты конкурентно взаимодействуют с теми же рецепторами, что и вещества, вызвавшие отравление. Перспективно создание специфических антител в отношении веществ, которые особенно часто являются причиной острых отравлений.

Чем раньше начато лечение острого отравления антидотами, тем оно эффективнее. При развившихся поражениях тканей, органов и систем организма и в терминальных стадиях отравления результативность терапии антидотами невелика.

---

[1] От греч. *plasma* – плазма, *aphairesis* – отнятие, взятие.

[2] От греч. *antidoton* – противоядие.

[3] Более точно антидотами называют только те противоядия, которые взаимодействуют с ядами по физико-химическому принципу (адсорбция, образование осадков или неактивных комплексов). Противоядия, действие которых основано на физиологических механизмах (например, антагонистическое взаимодействие на уровне субстрата-«мишени»), по этой номенклатуре обозначают антагонистами. Однако при практическом применении все противоядия независимо от принципа их действия обычно называют антидотами.

Г) СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Важную роль в лечении острых отравлений играет симптоматическая терапия. Особенно большое значение она приобретает при отравлении веществами, которые не имеют специфических антидотов.

Прежде всего необходимо поддержать жизненно важные функции – кровообращение и дыхание. С этой целью применяют кардиотоники, вещества, регулирующие уровень артериального давления, средства, улучшающие микроциркуляцию в периферических тканях, часто используют оксигенотерапию, иногда – стимуляторы дыхания и т.д. При появлении нежелательных симптомов, которые отягощают состояние пациента, их устраняют с помощью соответствующих препаратов. Так, судороги можно купировать анксиолитиком диазепамом, который обладает выраженной противосудорожной активностью. При отеке мозга проводят дегидратационную терапию (с помощью маннита, глицерина). Боли устраняют анальгетиками (морфин и др.). Большое внимание следует уделять кислотно-основному состоянию и при возникающих нарушениях проводить необходимую его коррекцию. При лечении ацидоза применяют растворы натрия гидрокарбоната, трисамин, а при алкалозе – аммония хлорид. Столь же важно поддерживать водно-электролитный баланс.

Таким образом, лечение острых отравлений лекарственными средствами включает комплекс детоксикационных мероприятий в сочетании с симптоматической и, если возникает необходимость, реанимационной терапией.

Д) ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Главная задача – предупреждение острых отравлений. Для этого необходимо обоснованно выписывать лекарственные средства и правильно хранить их в медицинских учреждениях и в домашних условиях. Так, не следует держать медикаменты в шкафах, холодильнике, где находится пища. Места хранения лекарственных средств должны быть недоступны для детей. Нецелесообразно сохранять дома препараты, в которых нет надобности. Нельзя применять лекарственные средства, срок годности которых истек. Используемые препараты обязательно должны иметь соответствующие этикетки с названиями. Естественно, что принимать большинство лекарственных средств следует только по рекомендации врача, строго соблюдая их дозировку. Это особенно важно для ядовитых и сильнодействующих препаратов. Самолечение, как правило, недопустимо, так как оно нередко бывает причиной острых отравлений и других неблагоприятных эффектов. Важное значение имеет соблюдение правил хранения химических веществ и работы с ними на химико-фармацевтических предприятиях и в лабораториях, занимающихся изготовлением лекарственных препаратов. Выполнение всех этих требований может значительно уменьшить частоту острых отравлений лекарственными средствами.

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В частной фармакологии вопросы фармакодинамики и фармакокинетики рассматриваются применительно к конкретным группам лекарственных средств и наиболее важным для практической медицины препаратам.

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Значительный раздел частной фармакологии посвящен лекарственным средствам, влияющим на нервную регуляцию функций организма. С помощью таких веществ можно воздействовать на передачу возбуждения на разных уровнях ЦНС, а также в афферентных и эфферентных путях периферической иннервации.

Классификация нейротропных средств основывается на локализации их действия. Имеется в виду их влияние на периферическую или центральную нервную систему.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Исходя из структурно-функциональных особенностей разных звеньев рефлекторной дуги, выделяют вещества, которые влияют на афферентную и эфферентную иннервацию.

А. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ (главы 1, 2)

Этот раздел объединяет вещества угнетающего и стимулирующего типа.

Лекарственные средства угнетающего типа могут действовать следующим образом: а) снижать чувствительность окончаний афферентных нервов; б) предохранять окончания чувствительных нервов от воздействия раздражающих агентов; в) угнетать проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам.

Препараты стимулирующего типа действия избирательно возбуждают окончания чувствительных нервов.

Глава 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОКОНЧАНИЙ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ ИЛИ ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ИХ ВОЗБУЖДЕНИЮ

К этой группе относят анестезирующие, вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства.

1.1. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ)

Анестезирующие[1] средства вызывают местную потерю чувствительности. В первую очередь они устраняют чувство боли, в связи с чем их используют главным образом для местного обезболивания (анестезии). При углублении анестезии выключаются температурная и другие виды чувствительности, в последнюю очередь – рецепция на прикосновение и давление.

Воздействуя на окончания чувствительных нервов и нервные волокна, анестетики препятствуют генерации и проведению возбуждения. Механизм действия анестетиков связан в основном с блоком потенциалзависимых натриевых каналов. Это препятствует как возникновению потенциала действия, так и его проведению (рис. 1.1). Считают, что гидрофобные (неионизированные) соединения проходят через мембрану аксона и блокируют натриевые каналы с внутренней стороны. Гидрофильные соединения оказывают некоторый блокирующий эффект, проникая через открытые натриевые каналы. Поэтому активность анестетиков, которые являются слабыми основаниями, зависит от pH среды, определяющей соотношение ионизированной и неионизированной частей препарата. В частности, в случае воспаления при низком значении pH (кислая среда) анестетики менее эффективны, так как снижается концентрация неионизированных соединений.

Структура большинства анестетиков содержит 3 основных фрагмента: ароматическую структуру, промежуточную цепочку, аминогруппу. Ароматическая структура обладает липофильностью, аминогруппа гидрофильна. Средняя часть молекулы обычно представляет собой алифатическую цепочку, построенную по типу сложных эфиров или амидов. Судя по структуре анестетиков, можно думать, что в их взаимодействии с мембраной нервных волокон участвуют как полярные (аминогруппа), так и неполярные липофильные (ароматические) группировки.

К анестезирующим средствам предъявляют определенные требования. Прежде всего они должны иметь высокую избирательность действия, не оказывая отрицательного влияния (раздражающего и др.) ни на нервные элементы, ни на окружающие ткани. Короткий латентный период, высокая эффективность при разных видах местной анестезии, определенная продолжительность действия (удобная для проведения разнообразных манипуляций) – качества, которыми должны обладать анестезирующие средства. Желательно, чтобы они суживали кровеносные сосуды (или хотя бы не расширяли их). Это существенный момент, так как сужение сосудов усиливает анестезию, понижает кровотечение из тканей, а также уменьшает возможность токсических эффектов, задерживая всасывание анестетика. Противоположный результат наблюдается при расширении сосудов. Если анестетик не влияет на сосуды или расширяет их, целесообразно его сочетание с

---

[1] От греч. *anaesthesia* – бесчувственность (*an* – отрицание, *aesthesis* – чувствительность).

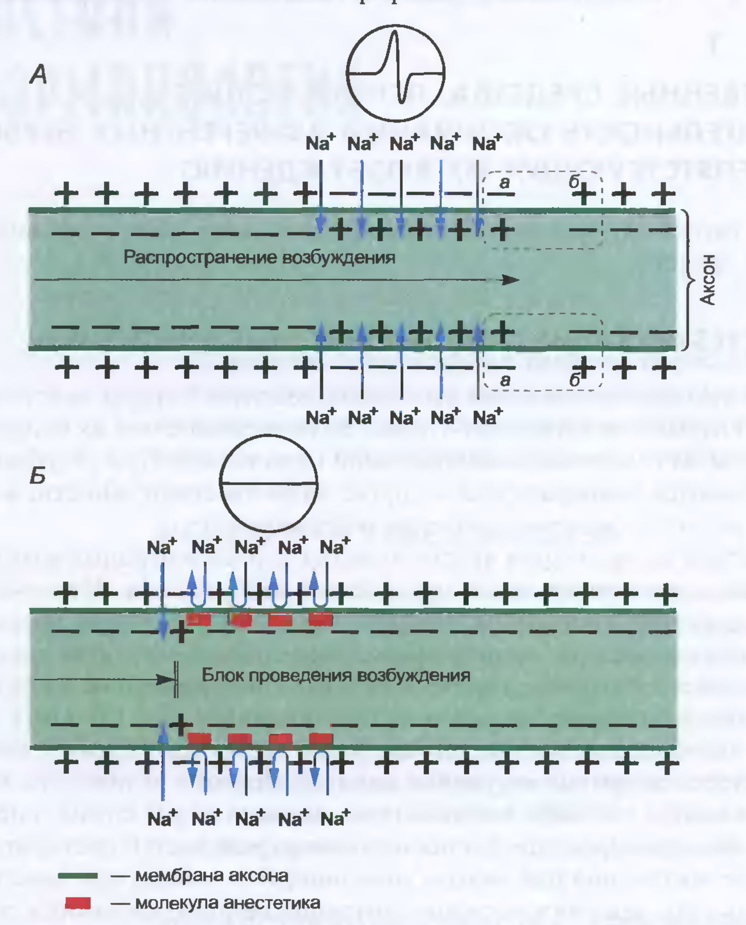


Рис. 1.1. Влияние анестетиков на проведения возбуждения по нервному волокну.
А – до применения анестетика. Возбуждение распространяется по нерву. Локальный ток между точками *а* и *б* вызывает слабую деполяризацию в области точки *б*, что увеличивает проницаемость мембраны для ионов натрия. Поступление их внутрь аксона увеличивает степень деполяризации. При определенном уровне деполяризации возникает потенциал действия (вверху кружком условно изображен экран осциллоскопа с потенциалом действия) и происходит дальнейшее распространение волны возбуждения.
Б – после применения анестетика. Связываясь с мембраной, анестетик препятствует проникновению через нее ионов натрия и ее деполяризации. Потенциал действия не возникает. Проведение возбуждения блокировано.

сосудосуживающими веществами из группы адреномиметиков (см. главу 4; 4.1). К важным характеристикам относятся низкая токсичность и минимальные побочные эффекты. В данном случае учитывается возможность резорбтивного действия анестетиков, так как они могут всасываться из места введения. Препараты должны хорошо растворяться в воде и не разрушаться при хранении и стерилизации.

Анестетики используют для получения разных видов анестезии[1]. Основными из них являются следующие:

• поверхностная, или терминальная, анестезия – анестетик наносят на поверхность слизистой оболочки, где он блокирует окончания чувствительных нервов; кроме того, анестетик может быть нанесен на раневую, язвенную поверхность;

[1] Подробнее см. в учебниках по хирургии и анестезиологии.

• инфильтрационная анестезия – раствором анестетика последовательно пропитывают кожу и более глубокие ткани, через которые пройдет операционный разрез; при этом анестетик блокирует нервные волокна, а также окончания чувствительных нервов;

• проводниковая, или регионарная (областная), анестезия – анестетик вводят по ходу нерва; возникает блок проведения возбуждения по нервным волокнам, что сопровождается утратой чувствительности в иннервируемой ими области.

Разновидностями проводниковой анестезии являются спинномозговая анестезия, при которой анестетик вводят субарахноидально, и эпидуральная (перидуральная) анестезия – анестетик вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга. При этих вариантах анестетик воздействует на передние и задние корешки спинного мозга.

С точки зрения практического применения анестетики подразделяют на следующие группы.

1. *Средства, применяемые для поверхностной анестезии*

Кокаин Дикаин Анестезин Пиромекаин

2. *Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии*

Новокаин Бупивакаин

3. *Средства, применяемые для всех видов анестезии*

Лидокаин Тримекаин

См. химические структуры.

Химические структуры некоторых анестетиков

Средство растительного происхождения

Эфир бензоилэкгонина

$C{-}OCH_3$, $N{-}CH_3$, $O{-}C$ · HCl

Кокаина гидрохлорид

Синтетические средства

Эфиры парааминобензойной кислоты

NH_2; $O{=}C{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}N(C_2H_5)_2$ · HCl

Новокаин

$NH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3$; $O{=}C{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}N(CH_3)_2$ · HCl

Дикаин

Замещенные анилиды

H_3C, CH_3; $HN{-}C({=}O){-}CH_2{-}N(C_2H_5)_2$ · HCl

Лидокаин

CH_3, H_3C, CH_3; $HN{-}C({=}O){-}CH_2{-}N(C_2H_5)_2$ · HCl

Тримекаин

ВАСИЛИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ АНРЕП (1852–1918).

Впервые обнаружил анестезирующие свойства кокаина и рекомендовал использовать его в практической медицине для местного обезболивания (1879).

Применение ряда препаратов только для поверхностной анестезии объясняется тем, что они довольно токсичны (кокаин, дикаин) либо плохо растворимы в воде (анестезин).

Первым анестетиком, использованным в медицинской практике, был кокаин – алкалоид растения *Erythroxylon coca* (произрастает в Южной Америке). Является гидрохлоридом сложного эфира бензойной кислоты и метилэкгонина[1]. Обладает высокой анестезирующей активностью, превосходя в этом отношении новокаин (табл. 1.1). Применение кокаина ограничивается его высокой токсичностью. Даже для поверхностной анестезии кокаин следует применять с осторожностью, так как он всасывается со слизистых оболочек и может быть причиной побочных и токсических эффектов. Чаще всего кокаин используют в глазной практике, закапывая его растворы в полость конъюнктивы. Наряду с выраженной поверхностной анестезией, продолжающейся около 1 ч, кокаин суживает сосуды склеры, расширяет зрачок. Внутриглазное давление обычно снижается. Однако у ряда лиц возникает острое повышение внутриглазного давления (очевидно, нарушается отток внутриглазной жидкости). Кокаин, особенно при длительном применении, отрицательно влияет на эпителий роговицы, вызывая его слущивание и изъязвление.

При резорбтивном действии кокаин оказывает преимущественно стимулирующее влияние на ЦНС. Эффекты развиваются в нисходящем порядке. Прежде всего изменяется функциональное состояние коры головного мозга. Возникают эйфория, беспокойство, психомоторное возбуждение, уменьшается ощущение утомления, голода, возможны галлюцинации. Кокаин стимулирует и центры продолговатого мозга (дыхательный, сосудодвигательный, центр рвоты), возможны судороги. Если доза кокаина достаточно велика, возбуждение ЦНС сменяется ее угнетением. Смерть наступает от угнетения жизненно важных центров продолговатого мозга (в основном центра дыхания).

Своеобразно влияние кокаина на адренергическую иннервацию. Он усиливает эффекты ее возбуждения, а также потенцирует действие ряда адреномиметических средств. Связано это с тем, что кокаин угнетает нейрональный захват катехоламинов варикозными утол-

Таблица 1.1. Сравнительная анестезирующая активность и токсичность некоторых анестетиков (в усл. ед.)

Препарат	Активность при анестезии			Токсичность
	поверхностной	инфильтрационной	проводниковой	
Кокаин	1	3,5	1,9	3,5
Дикаин	10–20	10–20	10–20	10–15
Новокаин	0,1	1	1	1
Тримекаин	0,4	3–3,5	2,5–3,5	1,2–1,4
Лидокаин	0,5	2–4	2–3	1,5–2

[1] Получают из растительного сырья, а также полусинтетическим путем из экгонина.

щениями адренергических волокон (см. главу 4). Этим объясняется способность кокаина суживать сосуды и повышать артериальное давление (наряду со стимулирующим влиянием на сосудодвигательный центр), вызывать тахикардию и мидриаз (расширение зрачков).

При остром отравлении кокаином следует прежде всего уменьшить его всасывание с места введения. Если это пищеварительный тракт, то проводят промывание желудка (0,05—0,1% раствором калия перманганата), назначают адсорбирующие средства и солевые слабительные. При нанесении кокаина на слизистую оболочку его смывают изотоническим раствором натрия хлорида. Если препарат был введен в ткани, ограничение его всасывания достигается наложением жгута проксимально от места инъекции. Кроме того, непосредственно на место введения кокаина помещают пузырь со льдом. При тяжелой интоксикации необходимо быть готовым к проведению вспомогательного дыхания, а также к трахеотомии и искусственному дыханию. Для купирования возбуждения внутривенно вводят диазепам.

При хроническом применении кокаина (вдыхание через нос, жевание листьев кока, иногда внутривенное введение) развивается лекарственная зависимость (*кокаинизм*). Причиной ее, по-видимому, является возникающая под влиянием кокаина эйфория: повышение настроения, устранение неприятных эмоций и ощущений. Резкое прекращение приема кокаина вызывает тягостное психическое состояние, но такой тяжелой абстиненции, какая наблюдается при лекарственной зависимости от опиоидных анальгетиков (героина или морфина), при кокаинизме не возникает. Это объясняется тем, что к кокаину развивается психическая, а не физическая зависимость. Привыкания к нему не возникает или выражено в небольшой степени.

К препаратам, применяемым в основном для поверхностной анестезии, относится также д и к а и н (тетракаина гидрохлорид)[1]. Химически это производное парааминобензойной кислоты. По активности он примерно в 10 раз превосходит кокаин, но в 2—5 раз токсичнее его (см. табл. 1.1). При использовании дикаина для анестезии слизистой оболочки глаза на внутриглазное давление и аккомодацию он не влияет. Зрачки не расширяет. Возможно раздражение слизистой оболочки роговицы. Сосуды дикаин расширяет, поэтому при анестезии слизистых оболочек его целесообразно сочетать с адреналином или другими адреномиметиками. В отдельных случаях дикаин применяют для эпидуральной анестезии. При использовании дикаина для поверхностной и эпидуральной анестезии нужно быть очень осторожным в отношении дозировки. Дикаин хорошо всасывается через слизистые оболочки, и небольшое превышение высших терапевтических доз может стать причиной тяжелых токсических эффектов, а в некоторых случаях и смертельного исхода.

Для поверхностной анестезии используют также п и р о м е к а и н, сходный по структуре с тримекаином.

В отличие от названных препаратов производное парааминобензойной кислоты а н е с т е з и н плохо растворим в воде (легко растворяется в спирте, жирных маслах). В связи с этим его применяют наружно в виде присыпок, паст, мазей (на пораженную поверхность кожи), а также энтерально для воздействия на слизистую оболочку пищеварительного тракта (например, при болях в желудке) в порошках, таблетках, суспензиях. Кроме того, анестезин назначают в суппозиториях при трещинах прямой кишки, геморрое. Во всех случаях анестезин вызывает поверхностную анестезию.

Преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии применяют новокаин.

---

[1] Основные названия препаратов, принятые в Российской Федерации, выделены разрядкой; наиболее часто применяемые синонимы даны в скобках после основного названия.

Новокаин (прокаина гидрохлорид) – сложный эфир диэтиламиноэтанола и парааминобензойной кислоты. В медицинской практике используют в виде гидрохлорида. Обладает достаточно выраженной анестезирующей активностью, но уступает в этом отношении другим препаратам. Продолжительность инфильтрационной анестезии составляет 30 мин–1 ч. Большим преимуществом новокаина является низкая токсичность (см. табл. 1.1). Это относится и к его метаболитам. Через слизистые оболочки новокаин проходит плохо, поэтому для поверхностной анестезии он применяется редко (иногда для этих целей его используют в оториноларингологии в высоких концентрациях – 10% растворы). Новокаин в отличие от кокаина не суживает сосуды. Их тонус не меняется или несколько снижается, поэтому нередко в растворы новокаина добавляют адреномиметики (например, адреналин). Суживая сосуды и замедляя всасывание новокаина, адреномиметики усиливают и пролонгируют его анестезирующее действие, а также снижают его токсичность.

При резорбтивном действии новокаин оказывает преимущественно угнетающее влияние на нервную систему. Обладает умеренной анальгетической активностью. В больших дозах может вызвать судороги.

Влияние новокаина на сердечно-сосудистую систему проявляется гипотензивным эффектом (результат угнетающего воздействия препарата на ЦНС и симпатические ганглии), а также кратковременным противоаритмическим действием (увеличиваются эффективный рефрактерный период и время проведения по проводящей системе сердца, снижаются возбудимость и автоматизм).

В организме новокаин довольно быстро гидролизуется эстеразами плазмы и тканей. Его основными метаболитами являются диэтиламиноэтанол и парааминобензойная кислота. Следует учитывать, что последняя является конкурентным антагонистом антибактериальных средств из группы сульфаниламидов (см. главу 27.2). Продукты превращения новокаина выделяются почками.

Широко применяется бупивакаина гидрохлорид (меркаин). По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к лидокаину. Является высокоактивным и длительно действующим местным анестетиком. Используется для проводниковой (особенно для спинномозговой) и инфильтрационной анестезии. Эффект развивается в течение 5–10 мин. При эпидуральном введении анестезия сохраняется 3–4 ч, при блокаде межреберных нервов – 7–14 ч; в ряде случаев она продолжается 24 ч и более. Обладает выраженной кардиотоксичностью (проявляется желудочковыми аритмиями, удлинением QRS, снижением сократимости миокарда) и нейротоксичностью (возможны сонливость, нистагм, тремор, судороги и пр.), которые проявляются при его передозировке.

При всех видах анестезии эффективен лидокаин (ксикаин, ксилокаин). Он показан для поверхностной, инфильтрационной, проводниковой, перидуральной, субарахноидальной и других видов анестезии.

По анестезирующей активности превосходит новокаин в 2,5 раза и действует в 2 раза более продолжительно. Так, в комбинации с адреномиметиками новокаин вызывает анестезию длительностью примерно 1,5–2 ч, а лидокаин – 2–4 ч (0,5% раствор). Токсичность лидокаина в зависимости от концентрации соответствует таковой новокаина или несколько превышает ее.

Раздражающего действия на ткани лидокаин не оказывает. При закапывании в полость конъюнктивы на величину зрачка и тонус сосудов не влияет.

Лидокаин целесообразно применять в сочетании с адреналином (уменьшается токсичность и увеличивается продолжительность анестезии).

При интоксикации лидокаином наблюдаются сонливость, нарушение зрения, тошнота, тремор, судороги. В тяжелых случаях наступают сердечно-сосудистые расстройства, угнетение дыхания.

В целом лидокаин оказался ценным анестетиком универсального применения. Лидокаин и его метаболиты не вступают в конкурентные взаимоотношения с сульфаниламидами. Особенно показано применение лидокаина (или тримекаина) при непереносимости новокаина и других производных параaминобензойной кислоты. Значительный интерес представляет лидокаин в качестве эффективного противоаритмического средства (см. главу 14.2).

Для всех видов анестезии используют также тримекаин — соединение, сходное по структуре с лидокаином. Препарат в 2—3 раза активнее новокаина, но несколько токсичнее.

Действует более продолжительно, чем новокаин (2—4 ч). Ткани не раздражает. Нередко применяется с адреналином. Для поверхностной анестезии менее эффективен (необходимы более высокие концентрации — 2—5% растворы).

Тримекаин оказывает угнетающее влияние на кору головного мозга и на восходящую ретикулярную формацию ствола мозга. Обладает седативным, снотворным и противосудорожным эффектами.

При использовании тримекаина для инфильтрационной и проводниковой анестезии в терапевтических дозах существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхания не отмечается.

Из побочных явлений иногда наблюдаются ощущение жжения в области введения препарата, тошнота, рвота, при интоксикации — клонические судороги.

При системном действии обладает противоаритмической активностью. В этом случае его вводят внутривенно.

На фоне действия средств для наркоза, снотворных наркотического типа, антипсихотических средств и опиоидных анальгетиков действие анестезирующих веществ усиливается, а при сочетании со стимуляторами ЦНС (аналептиками) ослабляется.

1.2. ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие средства относят к противовоспалительным (антифлогистическим[1]) препаратам местного действия (о противовоспалительных средствах см. также главу 24). Их применяют при лечении воспалительных процессов слизистых оболочек и кожи. На месте нанесения этих препаратов возникает уплотнение коллоидов (частичная коагуляция белков) внеклеточной жидкости, слизи, экссудата, поверхности клеток (клеточных мембран). Образующаяся при этом пленка (рис. 1.2) предохраняет окончания чувствительных нервов от раздражения, и чувство боли ослабевает. Кроме того, происходят местное сужение сосудов, понижение их проницаемости, уменьшение экссудации, а также ингибирование ферментов. Все это препятствует развитию воспалительного процесса.

Вяжущие вещества подразделяют на следующие группы.

а) *Органические*

Танин Отвар коры дуба

---

[1] От греч. *phlogizo* — воспламеняю.

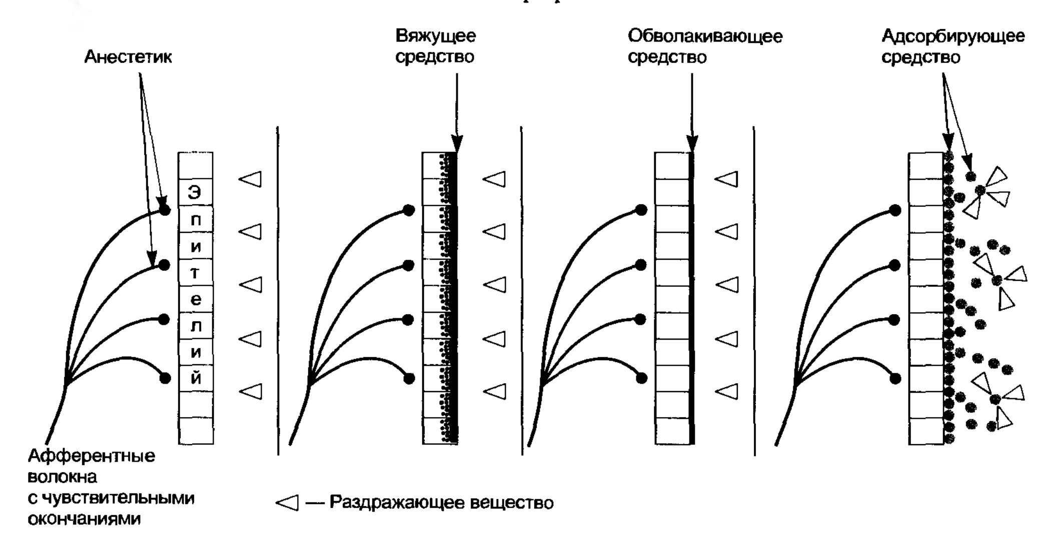


Рис. 1.2. Основная направленность действия веществ, препятствующих возбуждению окончаний чувствительных нервов.

б) *Неорганические*

Свинца ацетат
Висмута нитрат основной
Квасцы
Цинка окись
Цинка сульфат
Меди сульфат
Серебра нитрат

Танин – галлодубильная кислота. Получают из чернильных орешков (*Gallae turcicae*), которые являются наростами малоазиатского дуба и некоторых растений семейства сумаховых. Назначают в виде растворов и мазей.

В коре дуба содержится значительное количество дубильных веществ, которые и обеспечивают вяжущее действие соответствующего отвара.

Из неорганических соединений наибольший интерес представляют препараты свинца – свинца ацетат $[Pb(CH_3COO)_2 \cdot 3H_2O]$; висмута – висмута нитрат основной $[BiNO_3(OH)_2 \cdot BiONO_3$ и $BiOOH]$; алюминия – квасцы $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$; цинка – цинка окись (ZnO) и цинка сульфат ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$); меди – меди сульфат ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$); серебра – серебра нитрат ($AgNO_3$). В небольших концентрациях они оказывают вяжущее действие, а в высоких – прижигающее (образуются альбуминаты, белки осаждаются). Местное действие солей металлов зависит также от освобождающегося аниона (кислоты). Для получения вяжущего эффекта наиболее благоприятны соли металлов, образующих плотные альбуминаты (свинец, алюминий), и слабых кислот, которые при освобождении не повреждают окружающие ткани.

Назначают вяжущие средства наружно при воспалении кожных покровов и слизистых оболочек в виде примочек, смазываний, полосканий, спринцеваний, присыпок. Кроме того, их принимают внутрь (препараты висмута, белковый препарат танина – таназьбин) при воспалительных процессах пищеварительного тракта (энтерите, колите). Раствор танина используют местно при ожогах и вводят внутрь при отравлении солями тяжелых металлов и солями алкалоидов (если они находятся в просвете желудка). С последними танин образует нерастворимые соединения, препятствуя тем самым их всасыванию. Однако с некоторыми алкалоидами (морфин, атропин и др.) он образует нестойкие комплексы, поэтому необходимо возможно более быстрое промывание желудка.

1.3. ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Обволакивающие средства, покрывая слизистые оболочки, препятствуют раздражению окончаний чувствительных нервов (см. рис. 1.2). К обволакивающим веществам относятся слизь из крахмала, слизь из семян льна и др. Их применяют в основном при воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта, а также с веществами, которые обладают раздражающими свойствами. Резорбтивного действия обволакивающие средства не оказывают.

1.4. АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Адсорбирующие средства представляют собой тонкие порошкообразные инертные вещества с большой адсорбционной поверхностью, нерастворимые в воде и не раздражающие ткани. При нанесении на кожу или слизистые оболочки они адсорбируют на своей поверхности химические соединения и тем самым предохраняют окончания чувствительных нервов от их раздражающего действия. Кроме того, покрывая тонким слоем кожный покров или слизистые оболочки, адсорбирующие вещества механически защищают окончания чувствительных нервов (см. рис. 1.2). Например, тальк ($4SiO_2 \cdot 3MgO \cdot H_2O$) при нанесении на кожу адсорбирует выделения желез, подсушивает кожу и предохраняет ее от механического раздражения. Очень важно применение адсорбирующих средств (например, угля активированного) при отравлениях химическими соединениями. При назначении внутрь уголь активированный адсорбирует токсичные вещества, замедляет или прекращает их всасывание и тем самым уменьшает возможность острого отравления. Кроме того, адсорбенты назначают при диарее (адсорбируют токсичные вещества), метеоризме (поглощают сероводород).

Препараты[1]

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
	Анестезирующие средства	
Дикаин — *Dicainum*	В полость конъюнктивы 2—3 капли 0,25—2% раствора; в оториноларингологии 2—3 мл 0,5—1% раствора	Порошок; пленки глазные с дикаином
Анестезин — *Anaesthesinum*	Внутрь 0,3 г; ректально 0,05—0,1 г; на слизистые оболочки 5—20% масляный раствор; на кожу 5—10% мазь и присыпка	Порошок; таблетки по 0,3 г; 5% мазь
Новокаин — *Novocainum*	Для инфильтрационной анестезии 0,25—0,5% раствор; для проводниковой анестезии 1—2% раствор; для перидуральной анестезии 2% раствор; для спинномозговой анестезии 5% раствор; для терминальной анестезии 10—20% раствор; внутрь 30—40 мл 0,25—0,5% раствора; внутривенно 5—15 мл 0,25—0,5% раствора (медленно!)	Порошок; ампулы по 1; 2; 5; 10 и 20 мл 0,25% и 0,5% раствора и по 1; 2; 5 и 10 мл 1% и 2% раствора; флаконы, содержащие 200 и 400 мл стерильного 0,25% и 0,5% раствора; 5% и 10% мази; суппозитории ректальные по 0,1 г

Продолжение табл.

1	2	3
Тримекаин – *Trimecainum*	Для инфильтрационной анестезии 0,125–0,25–0,5% раствор; для проводниковой анестезии 1–2% раствор; для перидуральной анестезии 1–1,5–2% раствор; для спинномозговой анестезии 5% раствор; для поверхностной анестезии 2–5% раствор	Порошок; ампулы по 10 мл 0,25% раствора, по 2, 5 и 10 мл 0,5% и 1% раствора, по 1; 2; 5 и 10 мл 2% раствора, по 1 и 2 мл 5% раствора
Лидокаина гидрохлорид – *Lidocaini hydrochloridum*	Для инфильтрационной анестезии 0,25–0,5% раствор; для проводниковой анестезии 0,5–2% раствор; для терминальной анестезии 1–5% раствор	Ампулы по 10 и 20 мл 1%, по 2 и 10 мл 2%, по 2 мл 10% раствора; флаконы по 5 мл 2% и 4% раствора
	Вяжущие средства	
Танин – *Tanninum*	Для полоскания рта, носа, зева, гортани 1–2% растворы (водные, глицериновые); для смазывания пораженных поверхностей 3–10% раствор и мазь	Порошок; флаконы по 25 мл 4% спиртового раствора
Отвар коры дуба – *Decoctum corticis Quercus*	Для полосканий отвар 1:10, наружно (при лечении ожогов) отвар 1:5	Отвары 1:10 и 1:5
Свинца ацетат – *Plumbi acetas*	Наружно 0,25–0,5% раствор	Порошок
Висмута нитрат основной – *Bismuthi subnitras*	Внутрь 0,25–0,5 г; наружно 5–10% мазь и присыпки	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г; 10% мазь
Квасцы – *Alumen*	Наружно 0,5–1% раствор	Порошок
	Обволакивающие средства	
Слизь крахмала – *Mucilago Amyli*	Внутрь и ректально (15–30 мл)	Порошок
	Адсорбирующие средства	
Уголь активированный – *Carbo activatus*	Внутрь 1–2 г при метеоризме; 20–30 г (в виде взвеси в воде) при отравлениях	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г

[1]Для упрощения выписывания студентами рецептов в таких таблицах приведены выборочные сведения о ряде препаратов. Более исчерпывающие данные о дозах, путях введения и формах выпуска см. в справочнике М.Д. Машковского «Лекарственные средства», 14-е изд., М., 2000.

Глава 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОКОНЧАНИЯ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

В данной главе рассматриваются вещества, которые избирательно возбуждают окончания чувствительных нервов кожи или слизистых оболочек и не повреждают окружающие ткани. Возникающие при этом рефлексы могут быть полезны при лечении ряда патологических состояний. Основные лекарственные средства такого типа относятся к следующим группам.

Раздражающие средства

Горчичная бумага — Ментол

Масло терпентинное очищенное — Раствор аммиака

Отхаркивающие средства рефлекторного действия

(см. главу 13 «Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания»).

Горечи, слабительные и желчегонные средства рефлекторного действия

(см. главу 15 «Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения»).

2.1. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Препараты этой группы стимулирующе действуют на окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек.

Горчичная бумага (горчичник) покрыта тонким слоем обезжиренной горчицы. Раздражающее ее действие связано с горчичным эфирным маслом (является аллилизотиоцианатом; см. структуру). Горчица содержит гликозид синигрин и фермент мирозин. При смачивании горчичника теплой водой (не выше 40 °С) под влиянием мирозина происходит ферментативное расщепление синигрина с образованием горчичного эфирного масла, которое оказывает выраженное раздражающее действие. Применяют горчичники чаще при заболеваниях органов дыхания, стенокардии, а также при невралгиях, миалгиях.

К эфирным маслам относится масло терпентинное очищенное, которое получают путем перегонки живицы из сосны обыкновенной. Основным действующим веществом является α-пинен (из группы терпенов – производных частично или полностью гидрированных ароматических углеводородов, из которых состоят многие эфирные масла), который обладает значительной липофильностью и поэтому проникает через эпидермис, оказывая раздражающее действие на окончания чувствительных нервов. Препараты, содержащие масло терпентинное очищенное, в основном применяют местно для растираний при невралгиях, миалгиях, суставных болях.

Назначают указанные раздражающие вещества с двумя целями. Во-первых, для подавления ощущений боли в области пораженного органа или ткани – это так называемое отвлекающее действие. Во-вторых, для улучшения трофики внутренних органов (тканей), вовлеченных в патологический процесс.

Возможно, отвлекающий эффект объясняется взаимодействием в ЦНС двух потоков возбуждения – с патологически измененных внутренних органов и с кожной поверхности на месте действия раздражающего вещества. При этом восприятие афферентной импульсации с висцеральных органов ослабляется. Хотя такая точка зрения весьма гипотетична, возможность взаимодействия висцеральных и соматических импульсов физиологически доказана. Об этом свидетельствуют и клинические данные. Так, при заболевании внутренних органов нередко наблюдается

Химические структуры некоторых раздражающих средста

$H_2C{=}CH{-}CH_2{-}N{=}C{=}S$

Аллилизотиоцианат

CH_3, OH, CH, CH_3 CH_3

Ментол

H_3C, CH_3, CH_3

α-Пинен

повышенная чувствительность в определенных участках кожи (зоны Захарьина–Геда). Например, при стенокардии больные часто отмечают болевые ощущения в области лопатки или левой руки. Не исключено также, что при воздействии раздражающих средств в ЦНС высвобождаются вещества типа энкефалинов, обладающие болеутоляющим эффектом (см. главу 8).

Кроме того, как отмечалось, раздражающие средства оказывают положительное трофическое влияние на внутренние органы. Это может быть связано с рядом механизмов. Так, полагают, что трофическое влияние может осуществляться путем обычного кожно-висцерального рефлекса, а также антидромно по постганглионарным симпатическим волокнам (по типу аксон-рефлекса). Возбуждение при втором варианте идет от рецепторов кожи к внутренним органам, минуя ЦНС. Благоприятную роль для трофики должно также играть отвлекающее действие раздражающих веществ, понижающее болевые ощущения. Не исключено, что определенное значение имеет освобождение при раздражении кожи биологически активных веществ (гистамин и др.).

На месте приложения указанных раздражающих средств возникают покраснение кожи и некоторая отечность. Однако эти местные эффекты никакого терапевтического значения не имеют.

Гиперемия обусловлена рефлекторным расширением артериол и капилляров. Происходит это в основном за счет аксон-рефлекса. Возбуждение с кожных рецепторов распространяется по чувствительным волокнам и затем по коллатералям (минуя ЦНС) идет к сосудам кожи. Кроме того, на месте действия раздражающих веществ выделяются биологически активные вещества, например гистамин. Он также вызывает расширение сосудов и увеличивает порозность капилляров (последнее сопровождается повышением экссудации и небольшим отеком тканей).

Некоторые раздражающие средства при воздействии на окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек наряду с отмеченными эффектами вызывают рефлекторные изменения деятельности сердца, сосудистого тонуса и дыхания. К таким препаратам относятся ментол и соединения аммиака.

Ментол – основной компонент эфирного масла мяты перечной. Является спиртом терпенового ряда (см. структуру). Оказывает избирательное возбуждающее влияние на холодовые рецепторы, что вызывает ощущение холода. Раздражающее действие может сменяться незначительной анестезией. Рефлекторно ментол изменяет тонус сосудов, как поверхностных, так и сосудов более глубокорасположенных тканей и внутренних органов.

Применяют ментол при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (в виде капель, смазывания, интратрахеальных вливаний, ингаляций). Он является основным ингредиентом валидола (см. структуру в главе 14; 14.3), который назначают под язык при стенокардии. Препарат рефлекторно со слизистой оболочки полости рта расширяет спазмированные сосуды сердца. Ментол используют и накожно для растирания при невралгиях, миалгиях, артралгиях. При мигрени его втирают в область висков (используют ментоловый карандаш, содержащий 20 частей ментола и 80 частей парафина).

Выраженным раздражающим эффектом обладает аммиак. Вдыхание паров **раствора аммиака** (нашатырный спирт – NH_4OH) приводит к возбуждению окончаний чувствительных нервов верхних дыхательных путей и рефлекторной стимуляции центра дыхания. Растворами аммиака пользуются для ингаляции при обмороках, опьянении. В последнем случае 5–10 капель раствора аммиака можно также давать внутрь (в половине стакана воды). Кроме того, раствор аммиака, обладающий дезинфицирующими свойствами, применяют для обработки рук хирурга.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Масло терпентинное очищенное – *Oleum Terebinthinae rectificatum*	Наружно 20% мазь, 40% линимент	Флаконы по 50 г
Ментол – *Mentholum*	Наружно 0,5–2% спиртовой раствор, 1% мазь, 10% масляная взвесь; под язык 2–3 капли 5% спиртового раствора (на кусочке сахара)	Порошок; 1% и 2% масло ментоловое; 1% и 2% спиртовые растворы; карандаш ментоловый
Раствор аммиака – *Solutio Ammonii caustici*	Внутрь 5–10 капель в 100 мл воды; наружно (для мытья рук) 25 мл на 5 л воды	Флаконы по 10, 40 и 100 мл; ампулы по 1 мл

Б. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ (главы 3, 4)

Эфферентная иннервация включает вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы) и двигательные нервы скелетных мышц.

Вегетативную иннервацию в зависимости от медиатора, выделяющегося в нейроэффекторных синапсах, в основном подразделяют на холинергическую, или парасимпатическую (медиатор – ацетилхолин), и адренергическую, или симпатическую (медиатор – норадреналин).

Эфферентный путь вегетативных нервов состоит из 2 нейронов: преганглионарного и ганглионарного. В холинергической иннервации тела преганглионарных нейронов имеют краниосакральную локализацию (рис. 3.1). Краниальные ядра находятся в среднем и продолговатом мозге. В данном случае холинергические волокна идут в составе черепных нервов: III (*n. oculomotorius*), VII (*n. facialis*), IX (*n. glossopharyngeus*) и X (*n. vagus*) пар. В сакральном отделе преганглионарные нейроны берут начало из боковых рогов серого вещества спинного мозга.

В адренергической иннервации тела преганглионарных нейронов в основном расположены в боковых рогах тораколюмбального отдела (C_8, Th_1–L_3) спинного мозга.

Аксоны преганглионарных нейронов холинергической и адренергической иннервации заканчиваются в вегетативных ганглиях, где они образуют синаптические контакты с ганглионарными нейронами. Симпатические ганглии расположены вне органов, а парасимпатические – чаще интраорганно. Основным медиатором в симпатических и парасимпатических ганглиях является ацетилхолин.

Как уже отмечалось, вегетативная холинергическая и адренергическая иннервация состоит из 2 нейронов. Исключением являются лишь эфферентные нервы мозгового вещества надпочечников, образованного из хромаффинных клеток. Последние эмбриогенетически родственны нейронам симпатических ганглиев. Поэтому в иннервации мозгового вещества надпочечников участвуют только преганглионарные (холинергические) нейроны, медиатором которых является ацетилхолин. Таким образом, в данном случае имеется однонейронный путь. При

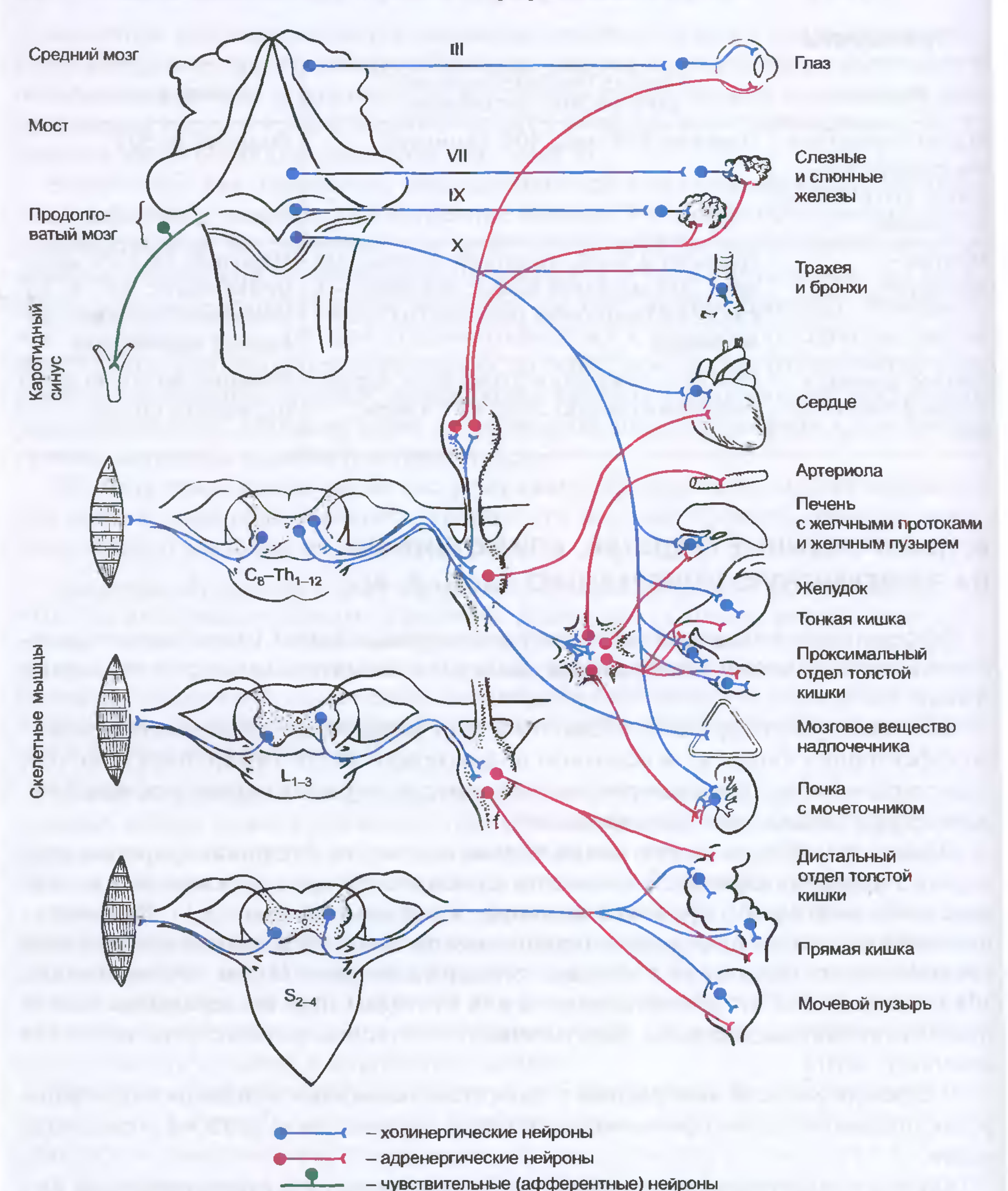


Рис. 3.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. C, Th, L, S – сегменты спинного мозга.

раздражении этих нейронов из хромаффинных клеток надпочечника высвобождается адреналин.

Установлено, что в иннервации внутренних органов принимает участие пуринергическая система. Известно, что в окончаниях холинергических и адренергических волокон в везикулах содержится аденозинтрифосфат (АТФ), которому и придается роль возможного медиатора (или комедиатора). Периферические нервные окончания (варикозные утолщения) выделяют АТФ и продукты его распада (в том числе аденозин), что оказывает угнетающее влияние на глад-

кие мышцы кишечника, а также, возможно, вызывает расслабление бронхиальных мышц, приводит к сокращению мочевого пузыря и расширению сосудов. Не исключено существование специальных пуринергических волокон (постганглионарных). Считают, что существует 2 типа пуриновых рецепторов: P_1 (более чувствительные к аденозину, чем к АТФ) и P_2 (более чувствительные к АТФ, чем к аденозину). В свою очередь P_1-рецепторы подразделяют на аденозиновые A_1-рецепторы (ингибируют аденилатциклазу) и A_2-рецепторы (активируют аденилатциклазу)[1]. Действуя пресинаптически, аденозин угнетает высвобождение медиаторов. Отмечено также, что аденозин стимулирует ноцицепторы окончаний афферентных нервов.

Кроме того, имеются периферические дофаминергические нейроны. Наличие вставочных дофаминергических нейронов в симпатических ганглиях известно. Вместе с тем обнаружены специальные дофаминергические нейроны, стимуляция которых вызывает положительный инотропный эффект, а также расширение почечных, коронарных, мозговых и ряда других сосудов (см. главу 14; 14.5). Имеется 5 подтипов дофаминовых рецепторов: группа D_1-рецепторов (подгруппы D_1, D_5) и группа D_2-рецепторов (подгруппы D_2, D_3, D_4). D_1-рецепторы (активируют аденилатциклазу и повышают содержание цАМФ) в основном вызывают постсинаптическое торможение (преимущественно в ЦНС). D_2-рецепторы (угнетают аденилатциклазу) вызывают пре- и постсинаптическое торможение. Возбуждение пресинаптических дофаминовых D_2-рецепторов угнетает высвобождение медиаторов в ЦНС и на периферии. Периферические эффекты (положительный инотропный и сосудорасширяющий) связаны с активацией D_5-рецепторов. Однако стимулирующее влияние на пресинаптические дофаминовые рецепторы, проявляющееся в угнетении высвобождения из варикозных утолщений дофамина (норадреналина), также имеет существенное значение для конечного эффекта.

Определенную роль в периферической иннервации (и в ЦНС) играет серотонин. Хотя этот моноамин содержится в основном в хромаффинных клетках (около 90%), он обнаружен также и в нейронах (серотонинергические нейроны). Выделяют серотониновые рецепторы на периферических нейронах (5-HT_3-рецепторы), серотониновые пресинаптические рецепторы на периферии и в ЦНС (5-HT_1-рецепторы) и постсинаптические серотониновые рецепторы (5-HT_2-рецепторы) в ЦНС и на гладких мышцах. Так, серотониновые 5-HT_3-рецепторы (и, возможно, 5-HT_4) находятся на нейронах интрамурального сплетения пищеварительного канала. Серотонин, возбуждая эти рецепторы, способствует выделению ацетилхолина и повышает перистальтику кишечника. Возбуждение пресинаптических 5-HT_1-рецепторов угнетает высвобождение серотонина (норадреналина). Влияние серотонина на 5-HT_2-рецепторы гладких мышц вызывает их сокращение. Кроме того, имеются данные, что серотонин повышает чувствительность ноцицепторов в окончаниях афферентных нервов, где обнаружены 5-HT_3-рецепторы.

Большое внимание в последние годы привлекает окись азота (NO). Она продуцируется нервами, принимающими участие в иннервации пищеварительного тракта, органов малого таза и трахеи, где играет роль медиатора. Нейроны, медиатором которых является NO, предложено называть нитрергическими (или нит-

---

[1] Открыты аденозиновые A_3-рецепторы. В частности, они находятся на тучных клетках и, очевидно, имеют значение в развитии бронхоспазма.

роксидергическими). В организме NO образуется из L-аргинина при участии NO-синтетаз[1].

Открыто значительное число пептидов, которые играют важную роль в регуляции функций внутренних органов, обмена веществ. Некоторые из них участвуют в передаче возбуждения в качестве медиаторов или модуляторов. Так, в нейронах интрамуральных ганглиев пищеварительного тракта обнаружены тахикинины (например, субстанция P). Они оказывают стимулирующее влияние на моторику кишечника.

В периферических нейронах, участвующих в иннервации сердечно-сосудистой системы, содержится нейропептид Y, который вместе с норадреналином депонируется в больших везикулах варикозных утолщений адренергических нервов. Нейропептид Y вызывает вазоконстрикцию, которая не устраняется адреноблокаторами. Такое сосуществование двух и более медиаторов (модуляторов) в одном нейроне широко распространено. Приведенный пример касается адренергической иннервации. Применительно к холинергической иннервации известно сосуществование ацетилхолина с вазоактивным интестинальным пептидом (VIP[2]) в нейронах, иннервирующих слюнные железы. Оба соединения выделяются из холинергических окончаний. При этом ацетилхолин стимулирует слюноотделение, а VIP вызывает вазодилатацию, необходимую для адекватного кровоснабжения слюнной железы при повышенной саливации.

Двигательные нейроны, иннервирующие скелетные мышцы, являются холинергическими (нервно-мышечная передача осуществляется посредством ацетилхолина). Их тела располагаются в передних рогах спинного мозга, а также в ядрах некоторых черепных нервов, а аксоны идут, не прерываясь, до концевых пластинок скелетных мышц.

Химические соединения могут воздействовать на разные этапы синаптической передачи (см. главы 3 и 4). Следует, однако, учитывать, что «мишенью» для действия веществ могут являться и различные звенья системы сопряжения рецептора с эффектором. Известно, что ферменты клеточной мембраны могут быть связаны с рецептором посредством специальных регуляторных белков. Например, активность аденилатциклазы при действии агонистов на соответствующие рецепторы регулируется G-белками (белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды[3]), которые активируются при возбуждении рецептора. Имеется G-белок, активирующий (G_s) и ингибирующий (G_i) аденилатциклазу (рис. 3.2.). Показано, что с G_s-белком связывается токсин холерного вибриона, а с G_i-белком – токсин возбудителя коклюша. Таким образом, установлена принципиальная возможность прямого воздействия химическими веществами на G-белки. Однако лекарствен-

---

[1] Известны 3 изоформы NO-синтетаз (NOS):

NOS-1 или nNOS (от англ. neuronal; содержится преимущественно в нервной ткани);

NOS-2 или iNOS (inducible; от англ. to induce – вызывать; продуцируется под влиянием некоторых цитокинов и других соединений, образующихся при воспалении. Содержится в макрофагах, гепатоцитах, в гладких мышцах сосудов, фибробластов, в эпителиальных клетках);

NOS-3 или eNOS (от англ. endothelial; содержится в эндотелии).

NOS-1 и NOS-3 обычно обозначаются cNOS (от англ. constitutive – образующий, существенный; образуются в клетках в физиологических условиях).

Синтезированы селективные ингибиторы каждой из приведенных изоформ NO-синтетаз, которые могут представлять интерес при патологических состояниях, сопровождающихся повышенной продукцией NO.

[2] VIP – от англ. *vasoactive intestinal peptide.*

[3] О функции G-белков см. с. 58.

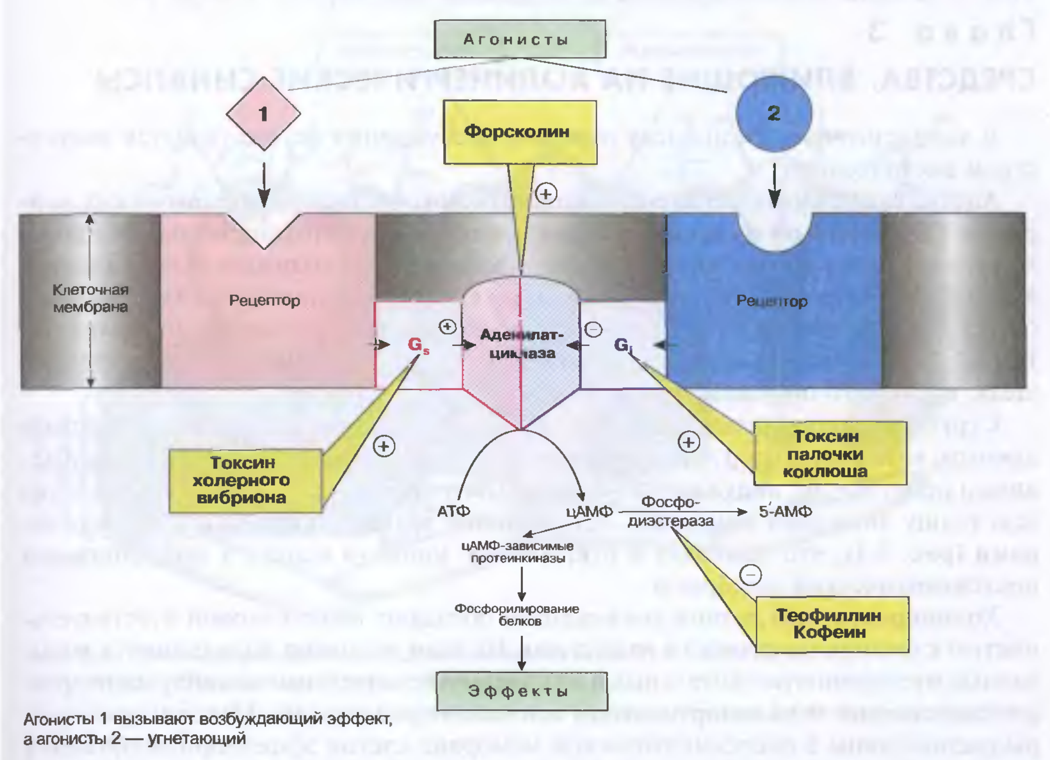


Рис. 3.2. Влияние агонистов на рецепторы, сопряженные с аденилатциклазой посредством G-белков.
G_s – G-белки, активирующие аденилатциклазу. G_i – G-белки, ингибирующие аденилатциклазу.
Примечание. Примеры агонистов 1 (в скобках указаны подтипы рецепторов): адреналин и норадреналин (β_1, β_2), гистамин (H_2), серотонин, аденозин (A_2), вазопрессин (V_2), глюкагон (G_2), простациклин; примеры агонистов 2: адреналин и норадреналин (β_2), серотонин (5-HT_1), аденозин (A_1), опиоиды (δ, μ). Минус – угнетающее действие; плюс – стимулирующее действие.

ных средств такого типа действия пока нет. Кроме того, можно непосредственно влиять на ферменты, регулирующие биосинтез и биотрансформацию некоторых вторичных передатчиков. Так, известно вещество, которое оказывает прямое стимулирующее действие на аденилатциклазу (минуя рецептор и G-белок), — это дитерпен растительного происхождения форсколин[1] (применяется в экспериментальных исследованиях). Имеются также вещества, ингибирующие фермент фосфодиэстеразу (например, метилксантины), превращающую цАМФ в 5'-АМФ. И форсколин, и метилксантины повышают содержание в клетке цАМФ: форсколин за счет стимуляции образования цАМФ, метилксантины путем угнетения его гидролиза.

В данном разделе систематика лекарственных средств, влияющих на эфферентную иннервацию, построена в основном, исходя из направленности их действия на синапсы с ацетилхолиновой или норадреналиновой передачей нервного возбуждения. Выделяют 2 основные группы веществ: 1) средства, влияющие на холинергические синапсы; 2) средства, влияющие на адренергические синапсы. Эти группы наиболее детально изучены и широко применяются в медицинской практике.

[1] Выделен из растения *Coleus forskohlii*.

Глава 3
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством ацетилхолина.

Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нейронов. Образуется он из холина и ацетилкоэнзима А (митохондриального происхождения) при участии цитоплазматического энзима холинацетилазы (холинацетилтрансферазы). Депонируется ацетилхолин в синаптических пузырьках (везикулах). В каждом из них находится несколько тысяч молекул ацетилхолина. Нервные импульсы вызывают высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель, после чего он взаимодействует с холинорецепторами.

Структура холинорецепторов окончательно не установлена. По имеющимся данным, холинорецептор нервно-мышечных синапсов включает 5 белковых субъединиц (α, α, β, γ, δ), окружающих ионный (натриевый) канал и проходящих через всю толщу липидной мембраны. Ацетилхолин взаимодействует с α-субъединицами (рис. 3.3), что приводит к открыванию ионного канала и деполяризации постсинаптической мембраны.

Холинорецепторы разной локализации обладают неодинаковой чувствительностью к фармакологическим веществам. На этом основано выделение так называемых мускариночувствительных и никотиночувствительных холинорецепторов[1] (соответственно м-холинорецепторы и н-холинорецепторы). М-холинорецепторы расположены в постсинаптической мембране клеток эффекторных органов у окончаний постганглионарных холинергических (парасимпатических) волокон. Кроме того, они имеются на нейронах вегетативных ганглиев[2] и в ЦНС (в коре головного мозга, ретикулярной формации). Установлена гетерогенность м-холинорецепторов разной локализации, что проявляется в их неодинаковой чувствительности к фармакологическим веществам. Выделяют $м_1$-холинорецепторы (в вегетативных ганглиях и в ЦНС), $м_2$-холинорецепторы (основной подтип м-холинорецепторов в сердце)[3] и $м_3$-холинорецепторы (в гладких мышцах, большинстве экзокринных желез). Основные эффекты веществ, влияющих на м-холинорецепторы, связаны с их взаимодействием с постсинаптическими $м_2$- и $м_3$-холинорецепторами. Поэтому для упрощения в тексте подтипы холинорецепторов, как правило, не будут обозначаться и речь будет идти о м-холинотропных препаратах.

Н-холинорецепторы находятся в постсинаптической мембране ганглионарных нейронов у окончаний всех преганглионарных волокон (в симпатических и парасимпатических ганглиях), мозговом слое надпочечников, синокаротидной зоне, концевых пластинках скелетных мышц и ЦНС (в нейрогипофизе, клетках Реншоу и др.). Чувствительность к веществам разных н-холинорецепторов неодинакова. Так, н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (н-холинорецепторы нейронального типа) существенно отличаются от н-холинорецепторов скелетных мышц (н-холинорецепторы мышечного типа). Этим объясняется возможность

---

[1] Мускарин (алкалоид из ряда ядовитых грибов, например мухоморов) и никотин (алкалоид из листьев табака) оказывают избирательное действие на соответствующие холинорецепторы.

[2] М-холинорецепторы нейронов вегетативных ганглиев локализуются вне синапсов.

[3] Имеются также пресинаптические $м_2$-холинорецепторы (их стимуляция снижает высвобождение ацетилхолина). Кроме того, обнаружены $м_4$-холинорецепторы (в сердце, стенке легочных альвеол, ЦНС) и $м_5$-холинорецепторы (в ЦНС, в слюнных железах, радужной оболочке, в мононуклеарных клетках крови).

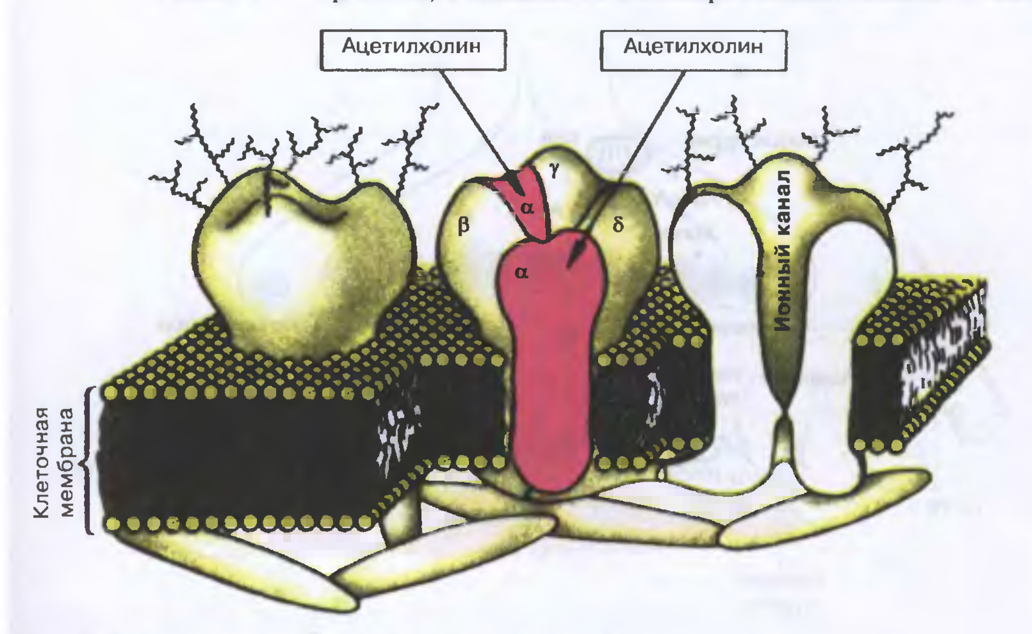


Рис. 3.3. Локализация действия ацетилхолина на модели н-холинорецептора. α-, β-, γ- и δ-субъединицы н-холинорецептора.

Примечание. Ионный канал открывается при взаимодействии 2 молекул ацетилхолина с 2 α-субъединицами.

избирательного блока ганглиев (ганглиоблокирующими средствами) или нервно-мышечной передачи (курареподобными препаратами).

В регуляции высвобождения ацетилхолина в нейроэффекторных синапсах принимают участие пресинаптические холино- и адренорецепторы. Их возбуждение угнетает высвобождение ацетилхолина.

Взаимодействуя с н-холинорецепторами и изменяя их конформацию, ацетилхолин повышает проницаемость постсинаптической мембраны. При возбуждающем эффекте ацетилхолина ионы натрия проникают внутрь клетки, что ведет к деполяризации постсинаптической мембраны. Первоначально это проявляется локальным синаптическим потенциалом, который, достигнув определенной величины, генерирует потенциал действия. Затем местное возбуждение, ограниченное синаптической областью, распространяется по всей мембране клетки. При стимуляции м-холинорецепторов в передаче сигнала важную роль играют G-белки и вторичные передатчики [циклический аденозинмонофосфат – цАМФ; 1,2-диацилглицерол; инозитол(1,4,5)трифосфат].

Действие ацетилхолина очень кратковременно, так как он быстро гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой (например, в нервно-мышечных синапсах) или диффундирует из синаптической щели (в вегетативных ганглиях). Холин, образующийся при гидролизе ацетилхолина, в значительном количестве (50%) захватывается пресинаптическими окончаниями, транспортируется в цитоплазму, где вновь используется для биосинтеза ацетилхолина.

Основные этапы холинергической передачи на примере нервно-мышечных синапсов приведены на рис. 3.4.

Вещества могут воздействовать на разные процессы, имеющие отношение к синаптической передаче: 1) синтез ацетилхолина; 2) высвобождение медиатора; 3) взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами; 4) энзиматический

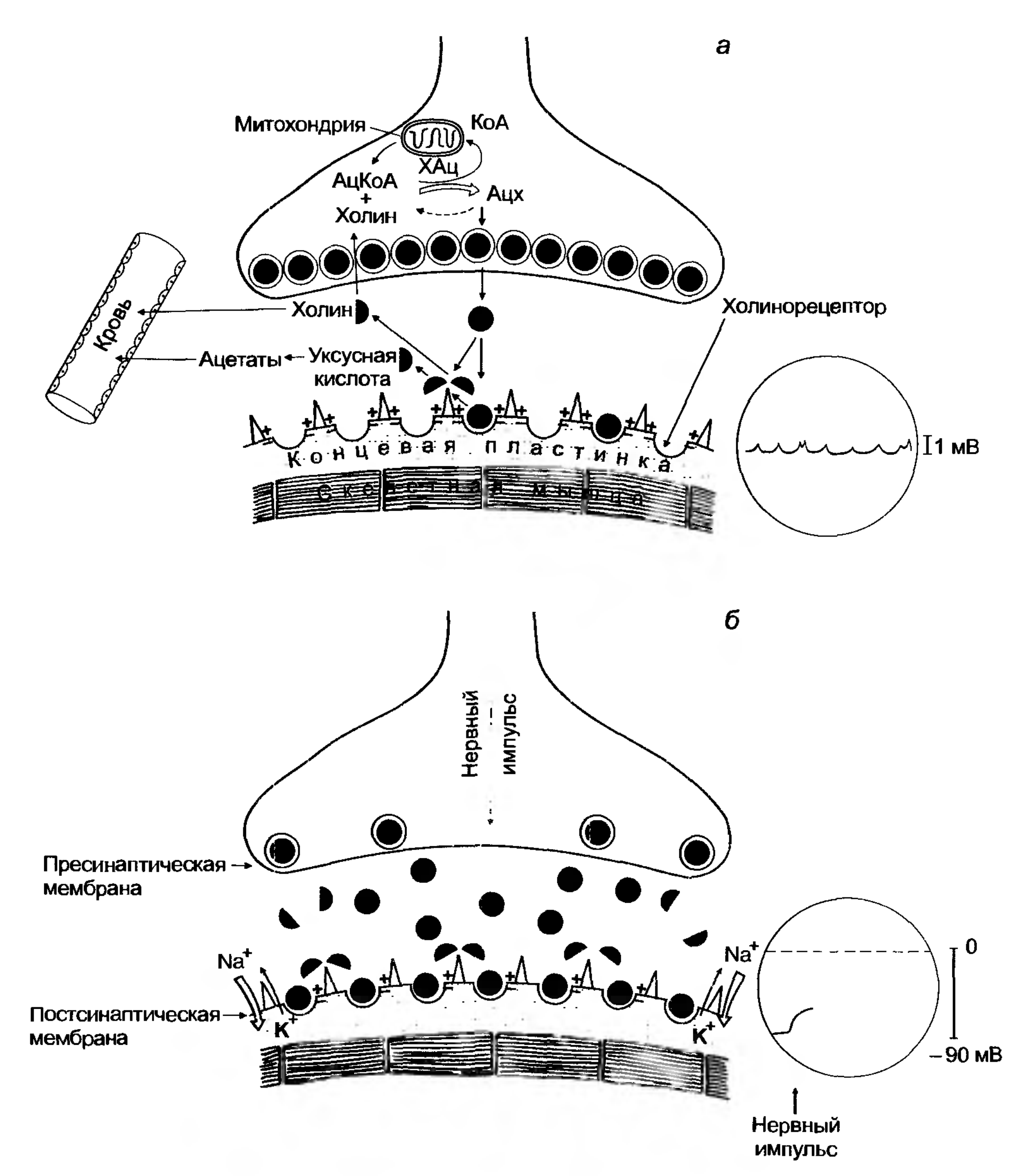


Рис. 3.4. Нервно-мышечная передача (схема).

В правой части схемы в кружках отмечены электрофизиологические изменения (регистрация потенциалов концевой пластинки), характерные для каждого этапа нервно-мышечной передачи. Вертикальные линии – шкала амплитуды потенциалов (объяснение в тексте).

а – состояние покоя. Постсинаптическая мембрана поляризована. Происходит спонтанное выделение небольших количеств ацетилхолина. Регистрируются миниатюрные потенциалы концевой пластинки. Мышца не сокращается; *б* – под влиянием нервного импульса происходит высвобождение значительных количеств ацетилхолина. Постсинаптическая мембрана деполяризуется. Возникает синаптический потенциал, ограниченный концевой пластинкой. Мышца не сокращается; *в* –

гидролиз ацетилхолина; 5) захват пресинаптическими окончаниями холина, образующегося при гидролизе ацетилхолина (табл. 3.1).

Так, на уровне пресинаптических окончаний действуют карбахолин, усиливающий выделение ацетилхолина, а также ботулиновый токсин, препятствующий

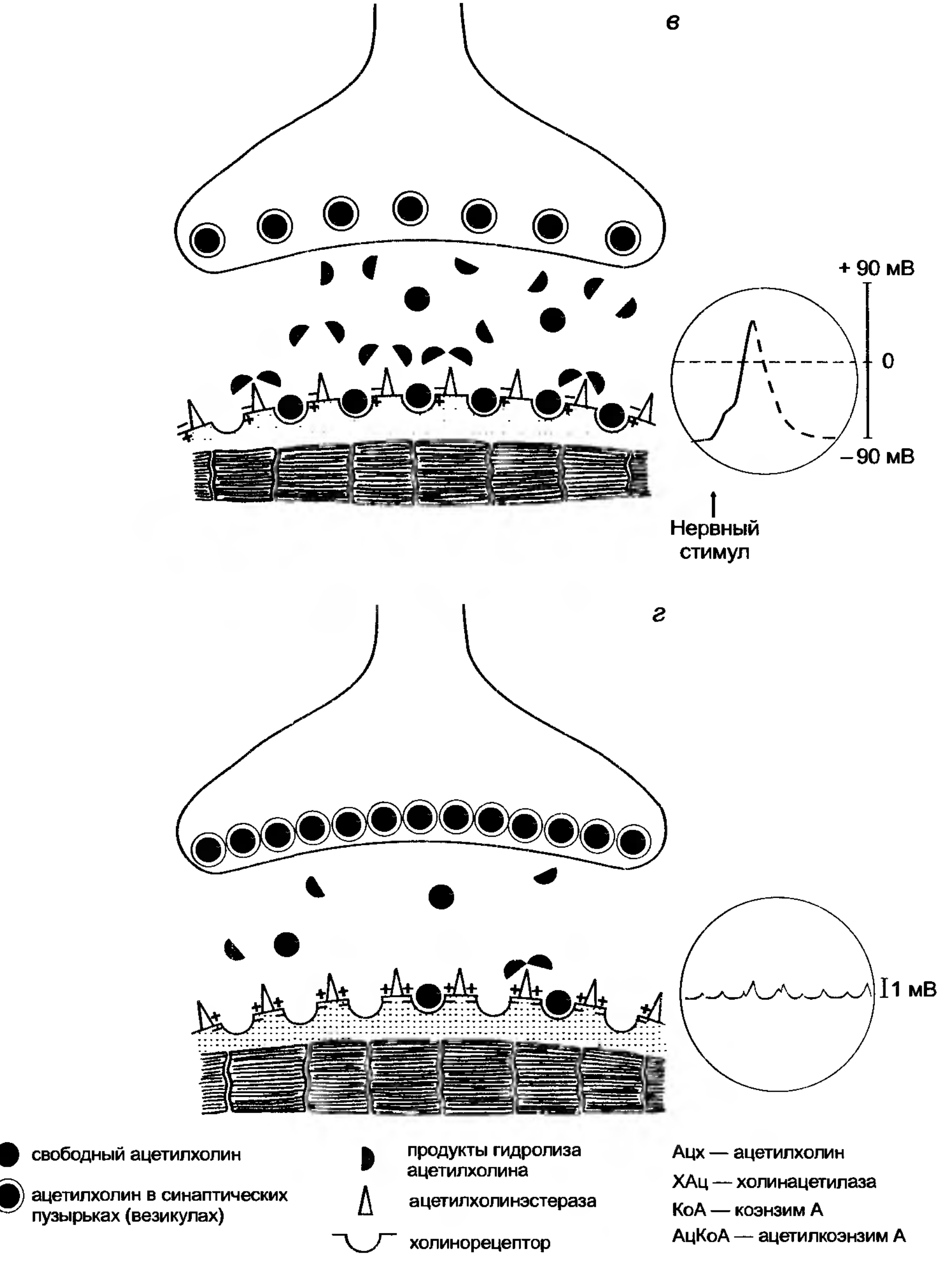


Рис. 3.4 (продолжение).

локальный синаптический потенциал переходит в потенциал действия мышцы. Распространяющееся возбуждение приводит к сокращению мышцы; *г* – мышца сокращена. Происходит реполяризация постсинаптической мембраны. Депо ацетилхолина восстановлены. Синапс готов к передаче возбуждения.

высвобождению медиатора. Транспорт холина через пресинаптическую мембрану (нейрональный захват) угнетает гемихолиний, который применяют для анализа механизма действия веществ в эксперименте. Непосредственное влияние на холинорецепторы оказывают холиномиметические (ацетилхолин, пилокарпин,

Таблица 3.1. Примеры фармакологической регуляции синаптической передачи

Основной этап синаптической передачи	Вещества, влияющие на холинергическую передачу	Вещества, влияющие на адренергическую передачу
Нейрональный захват прекурзоров	Гемихолиний (–)	
Синтез медиаторов		α-Метилтирозин (–)
Депонирование медиаторов в везикулах	Везамикол (–)	Резерпин (–)
Инактивация избытка медиаторов в нервном окончании		Ипразид (–) Транилципромин (–)
Высвобождение медиаторов из нервных окончаний	Пимадин (+) Аминогликозиды (–) Ботулиновый токсин (–)	Тирамин (+) Эфедрин (+)
Инактивация выделившихся медиаторов	Прозерин (–)	
Нейрональный захват медиаторов		Амитриптилин (–) Кокаин (–)
Взаимодействие с рецепторами (пост- и пресинаптическими)	**Агонисты (+):** Ацетилхолин Карбахолин **Антагонисты (–):** Атропин Гексоний Тубокурарин	**Агонисты (+):** Норадреналин Мезатон Изадрин **Антагонисты (–):** Фентоламин Анаприлин Лабеталол

Примечание. Плюс – стимулирующее действие, минус – угнетающее.

цитизин) и холиноблокирующие (м-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, курареподобные) средства. Для угнетения фермента ацетилхолинэстеразы могут быть использованы антихолинэстеразные средства (прозерин и др.). В качестве лекарственных препаратов наибольший интерес представляют вещества, влияющие на холинорецепторы и ацетилхолинэстеразу.

Вещества, влияющие на холинорецепторы, могут оказывать стимулирующий (холиномиметический[1]) или угнетающий (холиноблокирующий) эффект. Основой классификации таких средств является направленность их действия на определенные холинорецепторы. Исходя из этого принципа, препараты, влияющие на холинергические синапсы, могут быть систематизированы следующим образом.

1. Средства, влияющие на м- и н-холинорецепторы

- М-, н-холиномиметики
  Ацетилхолин Карбахолин
- М-, н-холиноблокаторы
  Циклодол

2. Антихолинэстеразные средства

Физостигмина салицилат Прозерин
Галантамина гидробромид Армин

3. Средства, влияющие на м-холинорецепторы

- М-холиномиметики (мускариномиметические средства)
  Пилокарпина гидрохлорид Ацеклидин

[1] От греч. *mimesis* – подражание.

• М-холиноблокаторы (антихолинергические, атропиноподобные средства)

Атропина сульфат — Метацин
Платифиллина гидротартрат — Ипратропия бромид
Скополамина гидробромид

4. Средства, влияющие на н-холинорецепторы

• Н-холиномиметики (никотиномиметические средства)

Цититон — Лобелина гидрохлорид

• Блокаторы н-холинорецепторов или связанных с ними ионных каналов

Ганглиоблокирующие средства

Бензогексоний — Пентамин — Гигроний — Пирилен — Арфонад

Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия)

Тубокурарина хлорид — Панкурония бромид — Пипекурония бромид

3.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МУСКАРИНО- И НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

3.1.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М, Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ)

К веществам этой группы относятся ацетилхолин и его аналоги. Ацетилхолин, являющийся медиатором в холинергических синапсах, представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты и относится к моно-четвертичным аммониевым соединениям (см. структуру: $R\text{-}CH_3$). В качестве лекарственного препарата его практически не применяют, так как действует он очень кратковременно (несколько минут). Вместе с тем ацетилхолин (обычно в виде хлорида: Г=Cl) широко используют в экспериментальной физиологии и фармакологии.

$$(CH_3)_3N^+{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}OCO{-}R\cdot Г^-$$

$$а)\ R{=}CH_3$$

$$б)\ R{=}NH_2$$

Ацетилхолин оказывает прямое стимулирующее влияние на м- и н-холинорецепторы. При системном действии ацетилхолина преобладают его м-холиномиметические эффекты: брадикардия, расширение сосудов, повышение тонуса и сократительной активности мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта, увеличение секреции желез бронхов, пищеварительного тракта и др. Все эти эффекты в основном аналогичны наблюдаемым при раздражении соответствующих холинергических (парасимпатических) нервов (табл. 3.2). Стимулирующее влияние ацетилхолина на н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических) маскируется его м-холиномиметическим действием. Н-холиномиметический эффект легко выявляется при блоке м-холинорецепторов (например, м-холиноблокатором атропином). На таком фоне ацетилхолин в больших дозах вместо снижения артериального давления вызывает прессорный эффект за счет возбуждения н-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового вещества надпочечников.

Ацетилхолин оказывает стимулирующее влияние на н-холинорецепторы скелетных мышц. В ЦНС также имеются холинорецепторы, чувствительные к

Таблица 3.2. Основные эффекты, наблюдаемые при раздражении холинергических нервов

Стимулирующие эффекты[1]	Угнетающие эффекты
Сердце	
Повышение скорости проведения по предсердиям	Брадикардия, остановка сердца. Снижение сократительной активности предсердий. Угнетение и блок атриовентрикулярного узла. Снижение скорости проведения возбуждения по проводящей системе сердца
Кровеносные сосуды	
	Расширение сосудов скелетных мышц, слюнных желез
Гладкие мышцы	
Сокращение (повышение моторики, тонуса) мышц бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, круговой мышцы радужной оболочки, ресничной мышцы глаза	Расслабление сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря
Железы	
Повышение секреции желез бронхов, желудка, кишечника, слюнных, слезных и носоглоточных желез	

[1] Холинергические волокна, иннервирующие потовые железы и пилоэректоры, относятся к симпатической иннервации.

ацетилхолину. Следует учитывать, что в очень высоких (нефизиологических) концентрациях ацетилхолин может вызывать угнетение холинергической передачи.

В медицинской практике при глаукоме изредка применяют аналог ацетилхолина карбахолин (см. структуру: R = NH_2, Г = Cl). Карбахолин отличается от ацетилхолина стойкостью. Он не гидролизуется ацетилхолинэстеразой и поэтому действует довольно продолжительно (в течение 1–1,5 ч). Считают, что карбахолин не только оказывает прямое холиномиметическое влияние, но и стимулирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Спектр фармакологического действия карбахолина такой же, как и ацетилхолина. Определяется он влиянием на м- и н-холинорецепторы.

3.1.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-, Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ)

См. главу 10 «Противопаркинсонические средства».

3.2. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Инактивация медиатора ацетилхолина осуществляется в основном ферментом ацетилхолинэстеразой. Последняя локализуется в значительных количествах у мест выделения ацетилхолина, в постсинаптической мембране (у окончаний постганглионарных холинергических волокон, у окончаний двигательных нервов, в ЦНС, вегетативных ганглиях и др.). Это способствует быстрому энзиматическому гидролизу ацетилхолина с превращением его в холин и уксусную кислоту.

Ацетилхолинэстераза[1] взаимодействует с ацетилхолином преимущественно в 2 участках молекулы – анионном и эстеразном центрах. С анионным центром за счет электростатических сил связывается положительно заряженный четвертичный атом азота ацетилхолина, а с эстеразным центром – углерод его карбонильной группы (рис. 3.5).

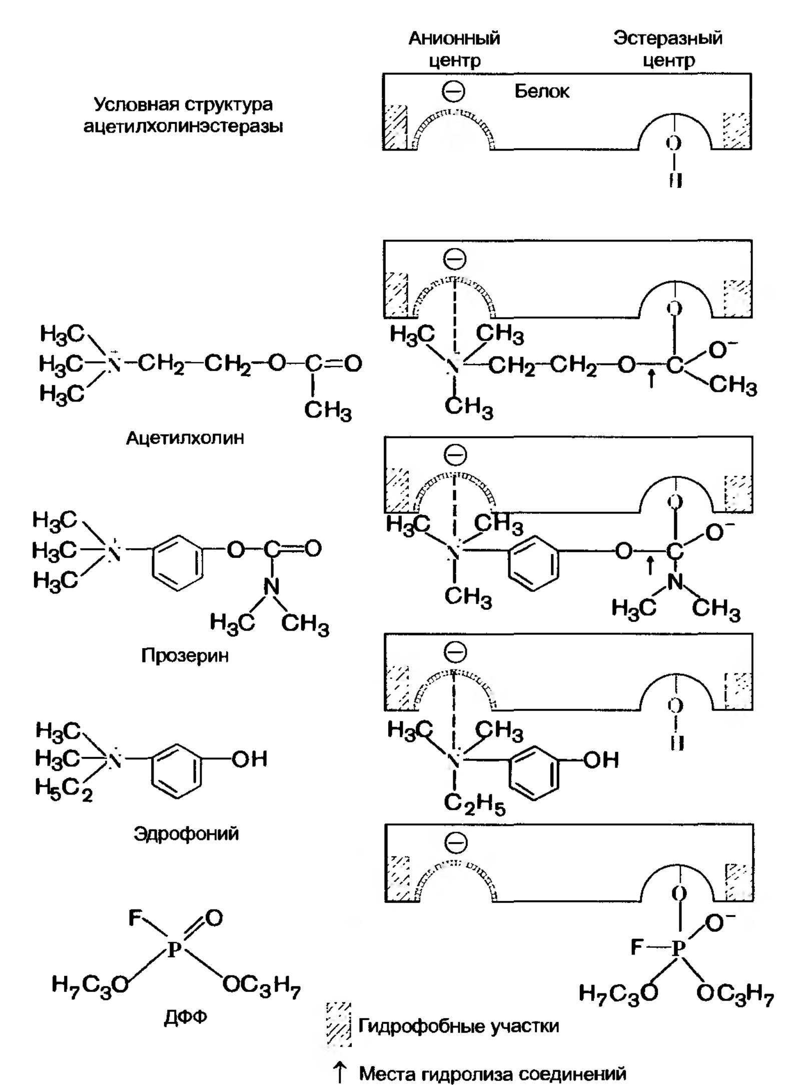


Рис. 3.5. Взаимодействие ацетилхолина и антихолинэстеразных средств с ацетилхолинэстеразой (схема).

Очевидно, что холинергическая передача в значительной степени зависит от соотношений концентрации выделяющегося ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы. Одна из возможностей облегчения передачи возбуждения заключается в ингибировании ацетилхолинэстеразы. С этой целью применяют так называемые *антихолинэстеразные* средства. Основные эффекты их связаны с тем,

[1] Ацетилхолинэстераза очищена и выделена в кристаллическом виде; представляет собой

что эти средства блокируют ацетилхолинэстеразу[1] и, следовательно, препятствуют гидролизу ацетилхолина. Это проявляется более выраженным и продолжительным действием его на холинорецепторы (рис. 3.6). Таким образом, эти препараты действуют аналогично м-, н-холиномиметикам, но эффект антихолинэстеразных средств опосредован через ацетилхолин. Отдельные препараты (например, прозерин) оказывают и некоторое прямое холиномиметическое действие.

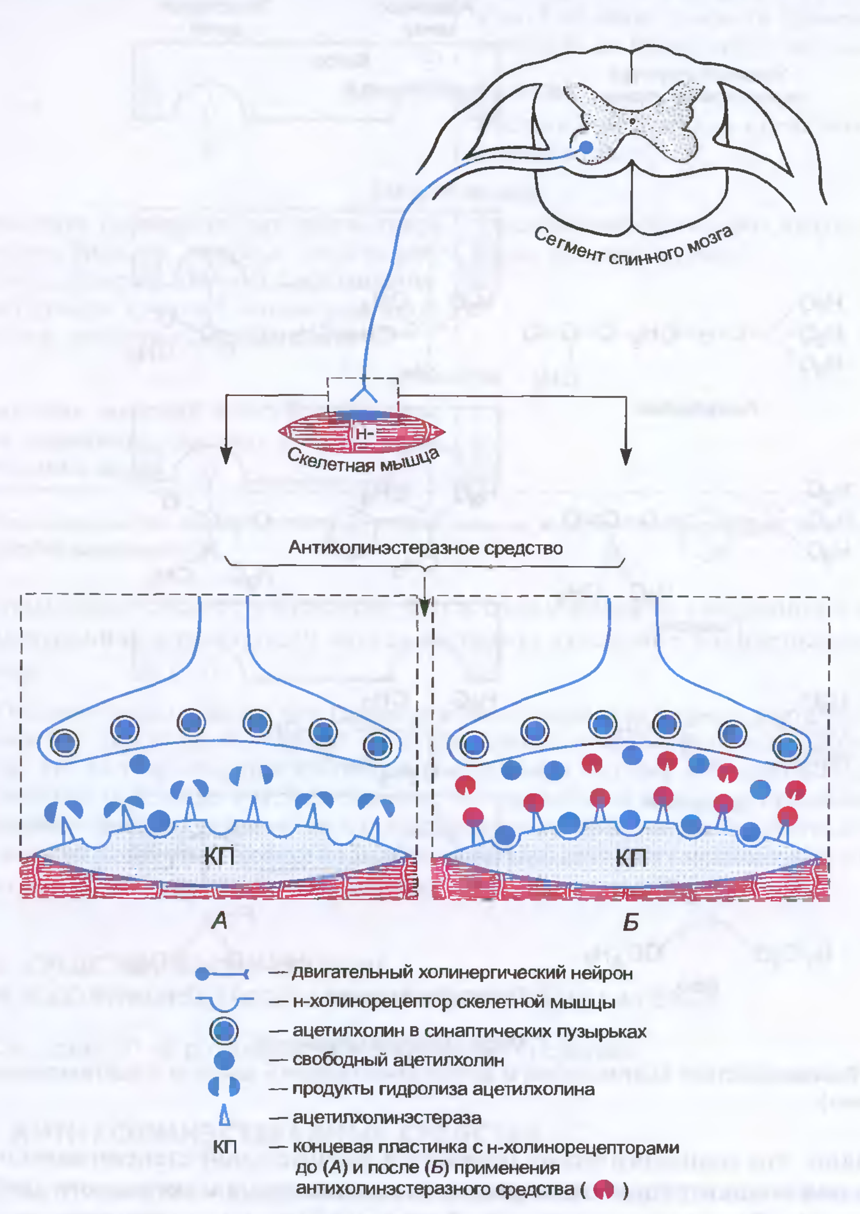


Рис. 3.6. Принцип действия антихолинэстеразных средств.

[1] Антихолинэстеразные средства угнетают также холинэстеразу (бутирилхолинэстеразу, псевдохолинэстеразу), которая находится в плазме, глиальных элементах, в печени и др. Функция бутирилхолинэстеразы неизвестна. Во всяком случае ясно, что она не принимает участия в гидролизе ацетилхолина, выделяющегося нервными окончаниями.

Исходя из стойкости взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с ацетилхолинэстеразой, их можно подразделить на 2 группы:

I. *Препараты обратимого действия*

Физостигмина салицилат Прозерин Галантамина гидробромид

II. *Препараты необратимого действия*[1]

Армин

Химические структуры некоторых антихолинэстеразных средств и реактиваторов холинэстеразы

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Средства растительного происхождения (алкалоиды)

Третичные амины

$\cdot C_7H_6O_3$

Физостигмина салицилат

$\cdot HBr$

Галантамина гидробромид

Синтетические средства

Четвертичная аммониевая соль

$N^+(CH_3)_3 \cdot CH_3SO_4^-$

Прозерин

Фосфорорганическое соединение

Армин

РЕАКТИВАТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

$\cdot 2Br^- \cdot H_2O$

Дипироксим

$\cdot HCl$

Изонитрозин

Ингибирование ацетилхолинэстеразы происходит за счет взаимодействия веществ с теми же участками фермента, с которыми связывается ацетилхолин (см. рис. 3.5). Одни препараты взаимодействуют с анионным и эстеразным центрами (прозерин), другие – только с анионным (эдрофоний) или только с эстеразным центром (большинство фосфорорганических соединений). Кроме того, в связывании антихолинэстеразных средств с ацетилхолинэстеразой значительную роль играет гидрофобное взаимодействие.

Препятствуя гидролизу ацетилхолина, антихолинэстеразные средства усиливают и пролонгируют его мускарино- и никотиноподобные эффекты. М-холино-

---

[1] К веществам необратимого действия, кроме армина, относятся и другие антихолинэстеразные средства из группы ФОС. Термин «необратимое действие» применяется условно, так как эти вещества очень медленно, но все же высвобождаются из связи с ацетилхолинэстеразой.

миметическое действие проявляется в повышении тонуса и сократительной активности ряда гладких мышц (круговая мышца радужной оболочки и ресничная мышца глаза, мышцы бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчных путей и др.). В терапевтических дозах антихолинэстеразные средства обычно вызывают брадикардию, работа сердца снижается, скорость распространения возбуждения по проводящим путям сердца замедляется. Артериальное давление понижается. При введении препаратов в больших дозах может возникнуть тахикардия (влияние на частоту сокращений сердца связано не только с возбуждением его м-холинорецепторов, но также со стимуляцией холинорецепторов симпатических ганглиев, мозгового вещества надпочечников и центров продолговатого мозга).

Секрецию желез (бронхиальных, пищеварительных, потовых и др.), имеющих холинергическую иннервацию, антихолинэстеразные средства усиливают.

Никотиноподобные эффекты проявляются в отношении нервно-мышечной передачи, вегетативных ганглиев. В малых дозах антихолинэстеразные средства облегчают передачу возбуждения на скелетные мышцы и в вегетативных ганглиях, а в больших дозах оказывают угнетающее действие.

В малых дозах антихолинэстеразные средства стимулируют ЦНС (возникает десинхронизация электроэнцефалограммы, укорачивается время ряда рефлекторных реакций). В больших и особенно в токсических дозах эти вещества угнетают ЦНС.

Значительный практический интерес представляет влияние антихолинэстеразных препаратов на некоторые функции глаза, тонус и моторику желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря, нервно-мышечную передачу и на ЦНС.

Антихолинэстеразные средства влияют на глаз следующим образом (рис. 3.7):

а) вызывают сужение зрачков (миоз[1]), что связано с опосредованным возбуждением м-холинорецепторов круговой мышцы радужной оболочки (*m. sphincter pupillae*) и сокращением этой мышцы;

б) снижают внутриглазное давление. Последнее является результатом миоза. Радужная оболочка при этом становится тоньше, в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза и в связи с этим улучшается отток внутриглазной жидкости через пространства радужно-роговичного угла (фонтановы) в венозный синус склеры (шлеммов канал);

в) вызывают спазм аккомодации. В данном случае вещества опосредованно стимулируют м-холинорецепторы ресничной мышцы (*m. ciliaris*), имеющей только холинергическую иннервацию. Сокращение последней расслабляет ресничный поясок (циннову связку), и в связи с этим увеличивается кривизна хрусталика. Глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

Способность антихолинэстеразных средств снижать внутриглазное давление широко используется при лечении глаукомы.

На моторику желудочно-кишечного тракта антихолинэстеразные средства оказывают стимулирующее влияние, опосредованное через м- и н-холинорецепторы холинергической иннервации и межмышечное (ауэрбахово) сплетение. Тонус и сократительная активность мышц мочевого пузыря также повышаются. Эти эффекты используют для устранения атонии кишечника или мочевого пузыря.

Благодаря облегчению нервно-мышечной передачи антихолинэстеразные препараты эффективны при миастении, а также в качестве антагонистов курареподобных средств антидеполяризующего (конкурентного) типа действия (см. главу 3.4).

---

[1] От греч. *myosis* – закрывание.

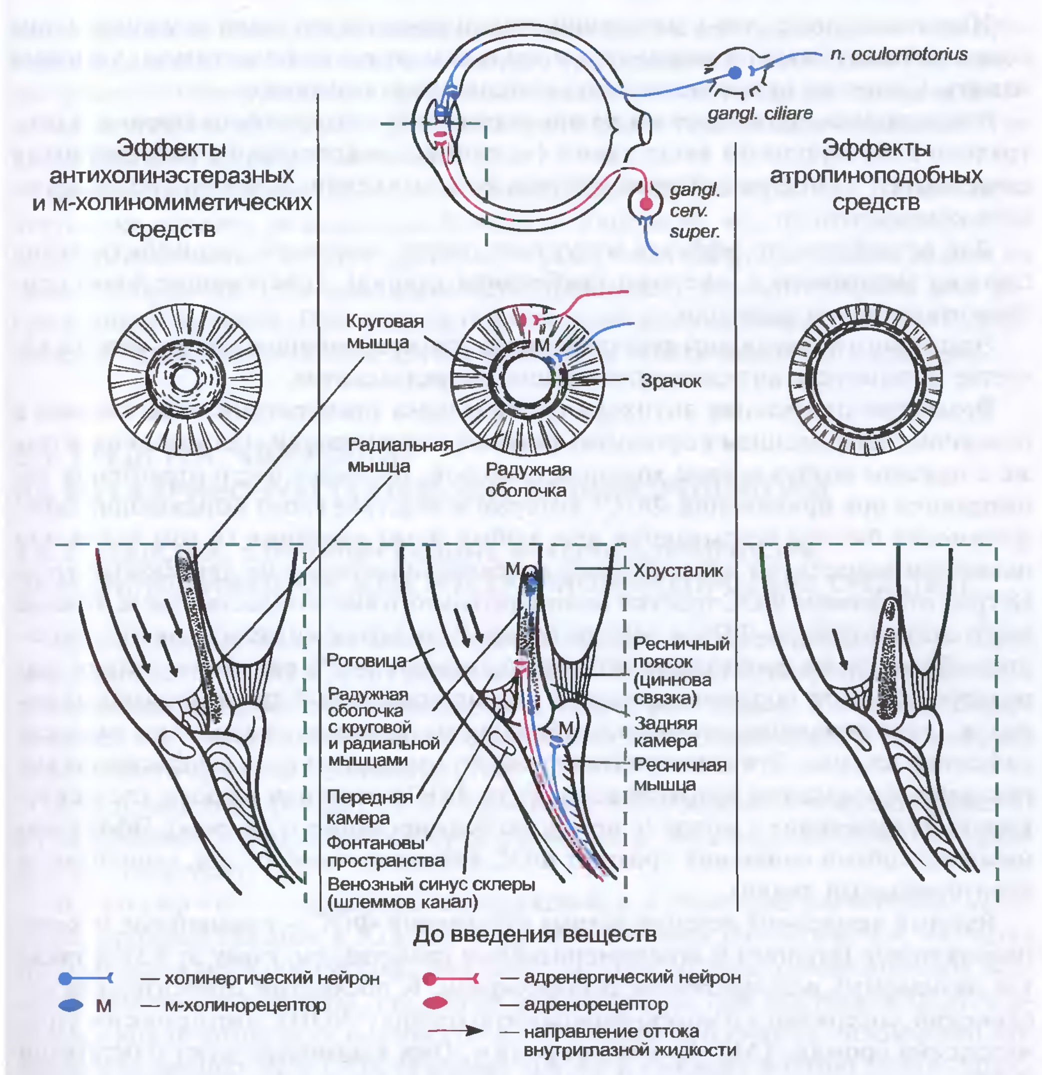


Рис. 3.7. Действие на глаз веществ, влияющих на холинергическую иннервацию. Количеством стрелок обозначена интенсивность оттока внутриглазной жидкости.

Выбор препаратов определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью. При глаукоме используют прозерин (неостигмина метилсульфат), физостигмин, армин (их растворы закапывают в конъюнктивальный мешок). Галантамин с этой целью не назначают, так как он оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы.

Для резорбтивного действия (при миастении, атонии кишечника и мочевого пузыря, после полиомиелита, в качестве антагонистов антидеполяризующих курареподобных средств) обычно выбирают относительно малотоксичные средства прозерин и галантамин, реже – физостигмин.

Через гематоэнцефалический барьер проникают галантамин (нивалин) и физостигмин (третичные амины). В связи с этим при лечении остаточных явлений после перенесенного полиомиелита, когда необходима активация холинергической передачи не только на периферии, но и в ЦНС, используют галантамин.

Имеются данные, что в начальной стадии прогрессирующей деменции (типа болезни Альцгеймера) в пожилом и старческом возрасте физостигмин улучшает память. С этой же целью может быть использован галантамин[1].

Физостигмин применяют также при отравлении м-холиноблокаторами и центрально действующими веществами (например, некоторыми психотропными средствами), в спектре действия которых есть выраженный м-холиноблокирующий компонент.

Для резорбтивного эффекта могут быть также назначены пиридостигмина бромид (местинон) и оксазил (амбенония хлорид), действующие более продолжительно, чем прозерин.

Эдрофоний (тензилон) действует очень кратковременно и используется в качестве антагониста антидеполяризующих миорелаксантов.

Возможно отравление антихолинэстеразными препаратами. Оно связано в основном с накоплением в организме высоких концентраций ацетилхолина, а также с прямым возбуждением холинорецепторов. Наиболее часто отравления наблюдаются при применении ФОС[2], которые вследствие своей выраженной липофильности быстро всасываются при любых путях введения (в том числе при накожном нанесении) и ингибируют ацетилхолинэстеразу на длительный срок. Острые отравления ФОС требуют безотлагательного вмешательства врача. Прежде всего следует удалить ФОС с мест введения. Если это кожный покров или слизистые оболочки, их необходимо тщательно промыть 3–5% раствором натрия гидрокарбоната. При попадании веществ в пищеварительный тракт промывают желудок, дают адсорбирующие и слабительные средства, назначают высокие сифонные клизмы. Эти мероприятия проводят многократно, до исчезновения выраженных проявлений интоксикации. Если ФОС поступили в кровь, следует ускорить их выведение с мочой (с помощью форсированного диуреза). Эффективными способами очищения крови от ФОС являются гемосорбция, гемодиализ и перитонеальный диализ.

Важный компонент лечения острых отравлений ФОС – применение м-холиноблокаторов (атропин и атропиноподобные средства; см. главу 3; 3.3), а также так называемых *реактиваторов холинэстеразы*. К последним относится ряд соединений, содержащих в молекуле оксимную группу (-NOH): дипироксим (тримедоксима бромид, ТМВ-4), изонитрозин. Они взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент и восстанавливая его физиологическую активность. Дипироксим, являющийся четвертичным аммониевым соединением, плохо проникает в ЦНС, а третичный амин изонитрозин — хорошо.

Следует учитывать, что реактиваторы холинэстеразы эффективны лишь при применении в первые часы после отравления, в более поздние сроки они восста-

---

[1] Для лечения болезни Альцгеймера предложен антихолинэстеразный препарат ривастигмин (экселон). Ацетил- и бутирилхолинэстераза мозга являются основными мишенями для его ингибирующего действия. В эксперименте было показано, что ривастигмин в 10 раз активнее ингибирует ацетилхолинэстеразу гиппокампа и коры головного мозга, чем периферических тканей (сердца, скелетных мышц и др.). В итоге частично восстанавливается холинергическая передача нервных импульсов в ЦНС. Курсовое применение препарата способствует улучшению состояния больных, снижая проявления болезни Альцгеймера.

[2] К ФОС, помимо ряда лекарственных препаратов, относится также большая группа инсектицидов – средств, применяемых для уничтожения насекомых (лат. *insectum* – насекомое, *caedere* – убивать), и других препаратов, используемых в сельском хозяйстве (фунгициды, гербициды, дефолианты и пр.). Широкое распространение получили такие инсектициды, как хлорофос, карбофос, дихлофос и др.

навливают лишь часть ацетилхолинэстеразы. В связи с тем, что действие этих препаратов развивается недостаточно быстро, при отравлении ФОС наиболее целесообразно комбинированное применение реактиваторов холинэстеразы и м-холиноблокаторов. Назначают реактиваторы холинэстеразы парентерально. При необходимости их вводят несколько раз.

Кроме того, следует проводить симптоматическую терапию. Необходимо постоянно следить за дыханием больного. Учитывая, что ФОС вызывают гиперсекрецию желез, следует проводить туалет полости рта и удалять секрет из трахеи и бронхов. При необходимости применяют вспомогательное или искусственное дыхание. При психомоторном возбуждении вводят аминазин, диазепам, натрия оксибутират и другие препараты угнетающего типа действия.

3.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МУСКАРИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

3.3.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ, ИЛИ МУСКАРИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

М-холиномиметики оказывают прямое стимулирующее влияние на м-холинорецепторы. Эталоном таких веществ служит алкалоид мускарин, обладающий избирательным эффектом в отношении м-холинорецепторов. Мускарин, содержащийся в мухоморах, может быть причиной острых отравлений. В качестве лекарственного средства не используется.

В медицинской практике из м-холиномиметиков наиболее широко применяют пилокарпин и ацеклидин, которые относятся к третичным аминам (см. химические структуры).

Пилокарпин – алкалоид, содержащийся в *Pilocarpus pennatifolius Jaborandi*, произрастающем в Южной Америке. Получен синтетически; является производным метилимидазола. Оказывает прямое м-холиномиметическое действие. Вызывает эффекты, подобные наблюдаемым при раздражении вегетативных холинергических нервов (табл. 3.3). Особенно сильно пилокарпин повышает секрецию желез. Он суживает зрачок и снижает внутриглазное давление. Кроме того, он вызывает спазм аккомодации (см. рис. 3.7). Таким образом, указанные параметры изменяются так же, как и при воздействии антихолинэстеразных средств. Основное отличие заключается в том, что пилокарпин оказывает прямое действие на м-холинорецепторы мышц глаза, а антихолинэстеразные вещества – опосредованное, благодаря ингибированию ацетилхолинэстеразы. В практической медицине пилокарпин применяют местно в виде глазных капель для лечения глаукомы. Для резорбтивного действия его не используют.

Ацеклидин – синтетический м-холиномиметик прямого действия. Это сложный эфир 3-оксихинуклидина (см. структуру). Применяется для местного и резорбтивного действия. Назначают ацеклидин при глаукоме (может вызывать некоторое раздражение конъюнктивы), а также при атонии желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки.

При передозировке ацеклидина и других м-холиномиметиков в качестве физиологических антагонистов используют м-холиноблокаторы (атропин и атропиноподобные средства).

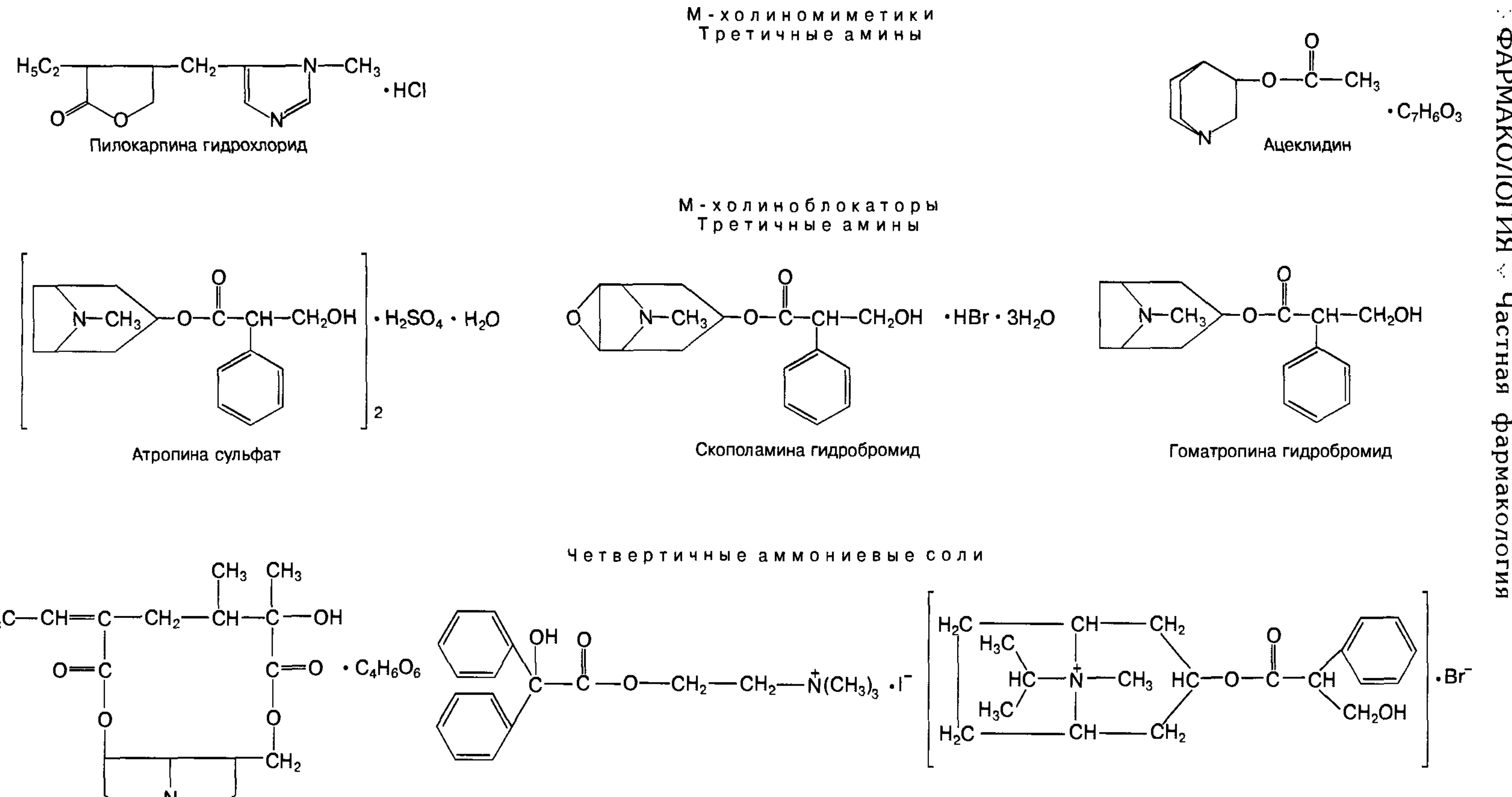

М-холиномиметики
Третичные амины
Пилокарпина гидрохлорид
Ацеклидин
М-холиноблокаторы
Третичные амины
Атропина сульфат
Скополамина гидробромид
Гоматропина гидробромид
Четвертичные аммониевые соли

Таблица 3.3. Некоторые эффекты агонистов и антагонистов м-холинорецепторов

Органы	Параметр	Эффект	
		агонисты	антагонисты
Глаз	Тонус круговой мышцы радужной оболочки	Повышается (миоз)	Снижается (мидриаз)
	Внутриглазное давление	Снижается	Повышается
	Тонус цилиарной мышцы	Повышается (спазм аккомодации, ближнее видение)	Снижается (паралич аккомодации, дальнее видение)
Слюнные железы	Секреция	Повышается	Снижается
Сердце	Ритм	Снижается (брадикардия)	Повышается (тахикардия)
	Сократимость предсердий	Снижается	Повышается
	Атриовентрикулярная проводимость	Снижается (вплоть до атриовентрикулярного блока)	Облегчается
Сосуды	Тонус гладких мышц	Снижается[1]	
Трахея, бронхи	Тонус гладких мышц	Повышается	Снижается
	Секреция бронхиальных желез	Повышается	Снижается
Желудок и кишечник	Моторика	Повышается	Снижается
	Секреция экскреторных желез	Повышается	Снижается
Желчные пузырь и протоки	Тонус гладких мышц	Повышается	Снижается
Мочевой пузырь	Тонус и моторика стенки	Повышаются	Снижаются

[1] Эффект опосредуется через NO (эндотелиальный релаксирующий фактор), образующийся при стимуляции м-холинорецепторов эндотелиальных клеток.

3.3.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ, ИЛИ АТРОПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

М-холиноблокаторы – это вещества, блокирующие м-холинорецепторы. Типичным и наиболее хорошо изученным представителем данной группы является атропин. В связи с этим нередко м-холиноблокаторы называют атропиноподобными средствами. Основные эффекты м-холиноблокаторов связаны с тем, что они блокируют периферические м-холинорецепторы мембран эффекторных клеток (у окончаний постганглионарных холинергических волокон). Кроме того, они блокируют м-холинорецепторы в ЦНС (если проникают через гематоэнцефалический барьер).

Принцип действия м-холиноблокаторов заключается в том, что, блокируя м-холинорецепторы, они препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина[1]. М-холиноблокаторы уменьшают или устраняют эффекты раздражения

[1] Блокируя пресинаптические м-холинорецепторы, м-холиноблокаторы несколько повышают высвобождение ацетилхолина. Однако этот эффект не проявляется, так как постсинаптические м-холинорецепторы блокированы.

Рис. 3.8. Красавка обыкновенная (белладонна) – *Atropa belladonna L.* (содержит алкалоиды атропин, гиосциамин, скополамин и др.).

холинергических (парасимпатических) нервов и действие веществ, обладающих м-холиномиметической активностью (ацетилхолина и его аналогов, антихолинэстеразных средств, а также мускариномиметических веществ).

Химически м-холиноблокаторы представляют собой третичные амины и четвертичные аммониевые соли (см. структуры). М-холиноблокатором с высокой избирательностью действия является атропин – алкалоид, содержащийся в ряде растений: красавке (*Atropa belladonna*; рис. 3.8), белене (*Hyoscyamus niger*), дурмане (*Datura stramonium*). Химически это сложный эфир тропина и D,L-троповой кислоты[1] (см. структуру). Получен синтетическим путем. Особенно выражены у атропина спазмолитические свойства. Блокируя м-холинорецепторы, атропин устраняет стимулирующее влияние холинергических (парасимпатических) нервов на многие гладкомышечные органы. На фоне его действия снижается тонус мышц желудочно-кишечного тракта, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов, мочевого пузыря.

Атропин влияет и на тонус мышц глаза. Следствием блока м-холинорецепторов круговой мышцы радужной оболочки является расширение зрачка (мидриаз). Отток жидкости из передней камеры глаза при этом затрудняется, и внутриглазное давление может повышаться (особенно при глаукоме). Блокада м-холинорецепторов ресничной мышцы приводит к ее расслаблению, в результате чего натяжение ресничного пояска (цинновой связки) возрастает и кривизна хрусталика уменьшается. Наступает паралич аккомодации, и глаз устанавливается на дальнюю точку видения (см. рис. 3.7).

Влияние атропина на сердечно-сосудистую систему проявляется главным образом в отношении сердца. Возникает тахикардия, которая объясняется уменьшением холинергических влияний блуждающего нерва на сердце. На этом фоне преобладает тонус адренергической (симпатической) иннервации. Одновременно устраняются или предупреждаются отрицательные рефлексы на сердце, эфферентной дугой которых являются блуждающие нервы. Улучшается атриовентрикулярная проводимость. На сосуды и артериальное давление атропин практически не влияет, но препятствует гипотензивному действию холиномиметических веществ[2].

К важнейшим свойствам атропина относится подавление секреции желез – бронхиальных, носоглоточных, пищеварительных (особенно слюнных), потовых

---

[1] Атропин представляет собой смесь L- и D-гиосциамина.

[2] Тонус большинства сосудов регулируется только за счет адренергической иннервации. Вместе с тем в таких сосудах имеются не получающие иннервации м-холинорецепторы. В эксперименте показано, что в эндотелии расположены м-холинорецепторы, возбуждение которых вызывает расширение сосудов. Последнее связано с высвобождением эндотелиального релаксирующего фактора – NO.

и слезных. Проявляется это сухостью слизистой оболочки полости рта, кожи, изменением тембра голоса. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тела.

Помимо блокады холинергической иннервации желез, атропин устраняет стимулирующее действие на них холиномиметических веществ. Стимулирующее влияние на секрецию желез соединений с иным механизмом действия, в том числе и биогенных (например, гистамина), после введения атропина существенно не изменяется. По этой же причине практически не нарушается секреторная функция молочных желез, которая регулируется гормонами.

Атропин обладает некоторой анестезирующей активностью, что выявляется при местном его применении.

Атропин препятствует проявлению эффектов эндогенного ацетилхолина и антихолинэстеразных средств, связанных с возбуждением м-холинорецепторов ЦНС. В связи с центральными холиноблокирующими свойствами он оказывает благоприятное влияние при некоторых двигательных расстройствах (при паркинсонизме), блокируя холинорецепторы экстрапирамидной системы[1].

Атропин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, а также со слизистых оболочек. Выводятся атропин и его метаболиты в основном почками. Длительность резорбтивного действия препарата – примерно 6 ч. При местном нанесении на слизистую оболочку глаза аккомодация нарушается на 3–4 дня, мидриаз сохраняется 7 дней и более.

Применяют атропин в качестве спазмолитика при спазмах гладкомышечных органов: пищеварительного тракта, желчных протоков. Спастические явления, сопровождающиеся болями (колики), после приема атропина уменьшаются или исчезают. Эффективен он и при бронхоспазмах.

Способность атропина понижать секрецию желез используют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром панкреатите, для устранения гиперсаливации (при паркинсонизме, отравлении солями тяжелых металлов).

Широкое применение атропина для так называемой премедикации перед оперативными вмешательствами также связано с его способностью подавлять секрецию слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез. Кроме того, блокируя м-холинорецепторы сердца (так называемое ваголитическое действие), атропин предупреждает отрицательные рефлексы на сердце, в том числе возможность его рефлекторной остановки (например, при использовании средств для ингаляционного наркоза, раздражающих верхние дыхательные пути).

М-холиноблокирующее действие на сердце благоприятно при атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения, в отдельных случаях при стенокардии.

В глазной практике мидриатический эффект атропина используют для диагностических целей (для исследования сетчатки, при подборе очков) и при лечении ряда заболеваний глаз (иридоциклита и др.).

Атропин показан при лечении отравлений м-холиномиметическими и антихолинэстеразными средствами.

Побочные эффекты атропина являются в основном результатом его м-холиноблокирующего действия. Чаще всего они проявляются сухостью полости рта, нарушением аккомодации, тахикардией. Возможны повышение внутриглазного

---

[1] Существует специальная группа веществ, блокирующих преимущественно холинорецепторы ЦНС – центральные холиноблокаторы. К ним относятся некоторые анксиолитики (амизил), ряд веществ, применяемых для лечения паркинсонизма (циклодол), и др.

давления (атропин противопоказан при глаукоме), обстипация[1], нарушение мочеотделения.

При отравлении атропином наблюдаются симптомы, связанные с подавлением холинергических влияний и воздействием вещества на ЦНС. Отмечается сухость слизистой оболочки полости рта, носоглотки, что сопровождается нарушением глотания, речи. Кожа становится сухой. Температура тела повышается. Зрачки широкие, типична фотофобия[2]. Характерны двигательное и речевое возбуждение, нарушение памяти и ориентации, бывают галлюцинации. Протекает отравление по типу острого психоза.

Отравления атропином чаще бывают у детей. Возникают они при передозировке препарата или в результате поедания плодов растений, содержащих этот алкалоид (красавка, белена). Лечение состоит в удалении невсосавшегося атропина из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, танин, активированный уголь, солевые слабительные), ускорении выведения вещества из организма (форсированный диурез, гемосорбция) и применении физиологических антагонистов (например, антихолинэстеразных средств, хорошо проникающих в ЦНС). При выраженном возбуждении назначают диазепам (сибазон), иногда барбитураты кратковременного действия. В случае чрезмерной тахикардии целесообразно применение β-адреноблокаторов. Снижение температуры тела достигается наружным охлаждением. При необходимости налаживают искусственное дыхание. Вследствие фотофобии таких больных целесообразно помещать в затемненное помещение.

Из лекарственных средств, содержащих атропин, используют также препараты красавки (белладонны), например экстракты (густой и сухой).

К естественным атропиноподобным алкалоидам относится также скополамин (L-гиосцин). Химически он представляет собой сложный эфир скопина и L-троповой кислоты. Содержится скополамин в *Scopolia carniolica* и в небольших количествах в тех же растениях, в которых имеется атропин. Обладает выраженными м-холиноблокирующими свойствами. Если атропин сильнее влияет на сердце, бронхи, пищеварительный тракт, то скополамин – на глаза и секрецию ряда экскреторных желез. Действует скополамин менее продолжительно, чем атропин.

По влиянию на ЦНС скополамин существенно отличается от атропина. В терапевтических дозах скополамин обычно вызывает успокоение, сонливость и сон. Действует угнетающе на экстрапирамидную систему и передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны.

Применяется по тем же показаниям, что и атропин, в том числе для премедикации перед операцией (обычно в сочетании с морфином), а также для профилактики морской и воздушной болезни (входит в состав таблеток «Аэрон»), иногда – при паркинсонизме.

Для глазной практики предложен синтетический атропиноподобный препарат гоматропин (сложный эфир тропина и миндальной кислоты). Он вызывает расширение зрачка и паралич аккомодации. Действует менее продолжительно, чем атропин (15–20 ч).

Еще более кратковременный эффект вызывает тропикамид (2–6 ч).

К группе алкалоидов, получаемых из растительного сырья, относится также платифиллин (производное метилпирролизидина). Содержится в крестовнике широколистном (*Senecio platyphyllus*). По м-холиноблокирующей активности уступает атропину. Оказывает умеренное ганглиоблокирующее и прямое мио-

---

[1] Запор. От лат. *obstipatio* – наполнение.

[2] Светобоязнь. От греч. *phos*, род. п. *photos* – свет, *phobos* – страх, боязнь.

тропное спазмолитическое (папавериноподобное) действие. Угнетает сосудодвигательный центр.

Применяют платифиллин главным образом в качестве спазмолитического средства при спазмах желудка, кишечника, желчных протоков и желчного пузыря, мочеточников. Назначают также для уменьшения патологически повышенного тонуса мозговых и коронарных сосудов. Иногда платифиллин используют в офтальмологии. Он вызывает непродолжительное расширение зрачка. На аккомодацию влияет мало.

По продолжительности действия на глаз рассмотренные препараты можно расположить в следующем порядке: атропин > скополамин > гоматропин > платифиллин > тропикамид.

Синтетический препарат **метацин** является моно-четвертичным аммониевым соединением. В связи с этим он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, и поэтому все его эффекты обусловлены в основном периферическим м-холиноблокирующим действием. На ЦНС не влияет. От атропина отличается более выраженным бронхолитическим эффектом. По влиянию на глаз значительно слабее атропина.

Применяют метацин для резорбтивного действия в качестве спазмолитика при бронхиальной астме, язвенной болезни, печеночной колике, для премедикации в анестезиологии (уменьшает секрецию бронхиальных желез, блокирует передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце, бронхи).

К четвертичным аммониевым соединениям относятся также **ипратропия бромид** и **тровентол**, применяемые в качестве бронходилататоров (см. главу 13).

Перечисленные препараты относятся к неизбирательным м-холиноблокаторам. Вместе с тем синтезированы препараты, блокирующие преимущественно $м_1$-холинорецепторы (например, **пирензепин**). Их применяют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. главу 15.3).

3.4. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Никотиночувствительные холинорецепторы (н-холинорецепторы) имеют разнообразную локализацию. Они принимают участие в передаче эфферентных импульсов в вегетативных ганглиях, мозговом веществе надпочечников, нервно-мышечных синапсах, в хеморецепции и генерации афферентных импульсов в каротидном клубочке, а также в межнейронной передаче возбуждения в ЦНС.

Чувствительность н-холинорецепторов разной локализации к химическим соединениям неодинакова, что, по-видимому, обусловлено различиями в их структурной организации. На этом основана возможность получения веществ с преимущественным влиянием на вегетативные ганглии, холинорецепторы нервно-мышечных синапсов, ЦНС.

Вещества, стимулирующие н-холинорецепторы, называют н-холиномиметиками (никотиномиметиками), а блокирующие — н-холиноблокаторами (никотиноблокаторами).

3.4.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ)

К этой группе относятся алкалоиды никотин, лобелин и цитизин (см. химические структуры). Они оказывают двухфазное действие на н-холинорецепторы (стадия возбуждения сменяется угнетающим эффектом).

Никотин – алкалоид листьев табака (*Nicotiana tabacum* и *Nicotiana rustica*); по химическому строению представляет собой пиридинметилпирролидин.

Терапевтической ценности не имеет. Используется в экспериментальной фармакологии для анализа механизма действия веществ. Кроме того, в связи с широким распространением курения табака знание фармакодинамики и фармакокинетики никотина имеет значение в токсикологическом отношении.

Никотин влияет как на периферические, так и на центральные н-холинорецепторы. Особенно чувствительны к нему н-холинорецепторы вегетативных ганглиев, на которые он оказывает двухфазное действие. Первая фаза (возбуждение) характеризуется деполяризацией мембран ганглионарных нейронов, вторая (угнетение) обусловлена конкурентным антагонизмом с ацетилхолином. На синтез, высвобождение и гидролиз ацетилхолина никотин не влияет.

Никотин оказывает выраженное стимулирующее влияние на хеморецепторы синокаротидной зоны, что сопровождается рефлекторным возбуждением дыхательного и сосудодвигательного центров. Фаза угнетения наблюдается при накоплении в крови высоких концентраций никотина.

В малых дозах никотин возбуждает н-холинорецепторы хромаффинных клеток надпочечников и в связи с этим увеличивает выделение адреналина, в больших – вызывает противоположный эффект. В дозах, значительно превышающих необходимые для воздействия на вегетативные ганглии, он сначала облегчает, а затем угнетает нервно-мышечную передачу.

Выраженное влияние никотин оказывает и на ЦНС. При этом также наблюдается двухфазность действия: при применении его в малых дозах преобладает возбуждение, а в больших – торможение. В результате воздействия никотина на кору головного мозга заметно изменяется субъективное состояние. Никотин сильно возбуждает центр дыхания (в больших дозах угнетает его). В больших дозах никотин вызывает судороги.

Антидиуретический эффект никотина также связывают с его центральным действием (по-видимому, увеличивается выделение антидиуретического гормона задней доли гипофиза).

Влияние никотина на различные органы и системы зависит как от периферического, так и от центрального действия.

Частота сердечных сокращений сначала снижается (возбуждение центра блуждающего нерва и интрамуральных парасимпатических ганглиев), затем увеличивается (стимулирующее действие вещества на симпатические ганглии и выделение из мозгового слоя надпочечника адреналина).

В низких дозах никотин повышает артериальное давление. Это обусловлено возбуждением симпатических ганглиев и сосудодвигательного центра, повышением выделения адреналина и прямым сосудосуживающим миотропным влиянием вещества.

При действии никотина часто возникает тошнота (центрального происхождения); возможна рвота. Моторика кишечника повышается. В больших дозах никотин снижает тонус кишечника.

Секреторная функция слюнных и бронхиальных желез сначала повышается, затем следует фаза угнетения. К никотину постепенно развивается привыкание.

Никотин хорошо всасывается со слизистых оболочек и кожных покровов. Бо́льшая часть его в организме подвергается биотрансформации, в основном в печени, а также в почках и легких. Никотин и продукты его превращения выводятся с мочой в первые 10–15 ч. В период лактации никотин частично выделяется молочными железами.

При остром отравлении никотином отмечаются гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея. Брадикардия сменяется тахикардией. Артериальное давление по-

вышено, одышка переходит в угнетение дыхания. Зрачки сначала сужены, затем расширены. Бывают расстройства зрения, слуха, а также судороги. Помощь в основном направлена на поддержание дыхания, так как смерть наступает от паралича центра дыхания. Наиболее целесообразно обеспечить искусственное дыхание на срок, необходимый для детоксикации никотина.

Хроническое отравление никотином, как правило, связано с курением табака. Однако следует учитывать, что табачный дым содержит и другие токсичные вещества. Симптоматика хронического отравления довольно разнообразна. Типичны воспалительные процессы слизистых оболочек дыхательных путей. Наблюдается гиперсаливация. Кислотность желудочного сока может снижаться. Моторика толстой кишки повышается.

Среди изменений со стороны кровообращения, помимо повышения артериального давления и учащения ритма сердечных сокращений, могут быть экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия. Нередко никотин способствует развитию приступов стенокардии, иногда ослабляет зрение. Серьезные изменения наблюдаются со стороны высшей нервной деятельности.

Курение табака наносит большой вред здоровью. Оно способствует развитию ишемической болезни сердца, рака легкого, хронического бронхита, эмфиземы легких и др. Повышаются преждевременная смертность и инвалидизация лиц, злоупотребляющих курением табака.

Химические структуры некоторых н-холиномиметических средств

Средства растительного происхождения (алкалоиды)

Третичные амины

Никотин

Лобелина гидрохлорид

Вторичный амин

Цитизин

Из числа н-холиномиметиков в качестве лекарственных средств иногда используют лобелин и цитизин, являющиеся стимуляторами дыхания рефлекторного действия.

Лобелин – алкалоид, содержащийся в растении *Lobelia inflata*. По химическому строению относится к третичным аминам. Оказывает холиномиметическое действие на рецепторы каротидных клубочков и рефлекторно возбуждает центр дыхания (и ряд других центров продолговатого мозга). Сначала кратковременно снижает артериальное давление (активируются центры и ганглии блуждающих нервов), а затем повышает его (в основном за счет стимулирующего влияния на симпатические ганглии и мозговое вещество надпочечников).

Более выраженное возбуждение дыхания наблюдается при назначении цитизина – алкалоида, содержащегося в растениях ракитник (*Cytisus laburnum*) и термопсис (*Thermopsis lanceolata*).

По химической структуре цитизин относится ко вторичным аминам. По основным видам действия, связанным со стимуляцией н-холинорецепторов, ана-

логичен лобелину. В высоких концентрациях эти алкалоиды угнетают н-холинорецепторы. 0,15% раствор цитизина выпускается под названием цититон.

Оба препарата иногда применяют для стимуляции дыхания (если рефлекторная возбудимость центра дыхания сохранена). Вводят внутривенно. Действие их очень кратковременно.

Кроме того, оба алкалоида используют в качестве основных компонентов ряда препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин содержится в таблетках «Табекс», лобелин – в таблетках «Лобесил»).

3.4.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ И(ИЛИ) СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

К этой группе относятся ганглиоблокирующие средства, блокаторы нервно-мышечных синапсов и некоторые центральные холиноблокаторы.

а) Средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях (ганглиоблокаторы)

Ганглиоблокирующие средства блокируют симпатические и парасимпатические ганглии, а также н-холинорецепторы клеток мозгового вещества надпочечников и каротидного клубочка (рис. 3.9).

Химически основные ганглиоблокаторы могут быть представлены следующими группами (см. структуры).

1. Бис-четвертичные аммониевые соединения

Бензогексоний[1] Пентамин Гигроний

2. Третичные амины

Пирилен[2] Пахикарпина гидройодид

Химические структуры некоторых ганглиоблокирующих средств

Бис-четвертичные аммониевые соединения

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-(CH_2)_6-\overset{+}{N}(CH_3)_3 \cdot C_6H_5SO_3^-$$

Бензогексоний

$$(CH_3)_2(C_2H_5)\overset{+}{N}-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-\overset{+}{N}(C_2H_5)(CH_3)_2 \cdot 2Br^-$$

Пентамин

$$\text{(1,1-диметилпирролидиний-2-ил)}-C(=O)-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3 \cdot 2I^-$$

Гигроний

Третичный амин

$$\text{1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин} \cdot CH_3C_6H_4SO_3H$$

Пирилен

[1] Аналогичные препараты в виде дийодидов и дибромидов выпускаются под названиями: гексаметоний, гексоний и др.

[2] Аналогичный препарат в виде битартрата выпускается за рубежом под названиями пемпидин и др.

По механизму действия ганглиоблокаторы, применяемые в медицинской практике, относятся к антидеполяризующим веществам. Имеются данные о том, что ряд ганглиоблокаторов (гексоний, пирилен) блокируют открытые ионные каналы, а не н-холинорецепторы. Вместе с тем отдельные ганглиоблокаторы (например, арфонад) блокируют н-холинорецепторы (так называемые распознающие участки холинорецептора; рис. 3.10).

К основным эффектам, наблюдаемым при резорбтивном действии ганглиоблокаторов и имеющим фармакотерапевтическое значение, относятся следующие. В результате угнетения симпатических ганглиев расширяются кровеносные сосуды (артериальные и венозные), снижается артериальное и венозное давление. Расширение периферических сосудов (например, сосудов нижних конечностей) ведет к улучшению кровообращения в соответствующих областях. Нарушение передачи импульсов в парасимпатических ганглиях проявляется угнетением секреции слюнных желез, желез желудка, торможением моторики пищеварительного тракта. Блокирующее влияние ганглиоблокаторов на вегетативные ганглии является причиной угнетения рефлекторных реакций на внутренние органы.

Следует учитывать, что выраженность ганглиоблокирующего эффекта находится в прямой зависимости от исходного тонуса соответствующих центров. Так, если в эксперименте разрушить сосудодвигательные центры, ганглиоблокаторы не будут вызывать снижение артериального давления. Наоборот, при высоком тонусе адренергической (симпатической) иннервации эффект будет четко выражен.

Рис. 3.9. Возможные места связывания агонистов и антагонистов.

Имеются две разновидности препаратов. Одни из них предназначены для *длительного применения*. Основные требования к таким веществам заключаются в следующем. Они должны обладать высокой активностью при различных путях введения, большой продолжительностью действия, низкой токсичностью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Желательно, чтобы привыкание к ним развивалось возможно медленнее или совсем не возникало.

Из указанных препаратов для длительного применения более удобны третичные амины, например пирилен (пемпидина тозилат). Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, обладает выраженной активностью и значительной продолжительностью действия (8 ч и более). По активности он аналогичен бензогексонию (см. ниже), но менее токсичен. При назначении третичных аминов следует учитывать, что в отличие от четвертичных аммониевых солей они хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Это свойство может явиться

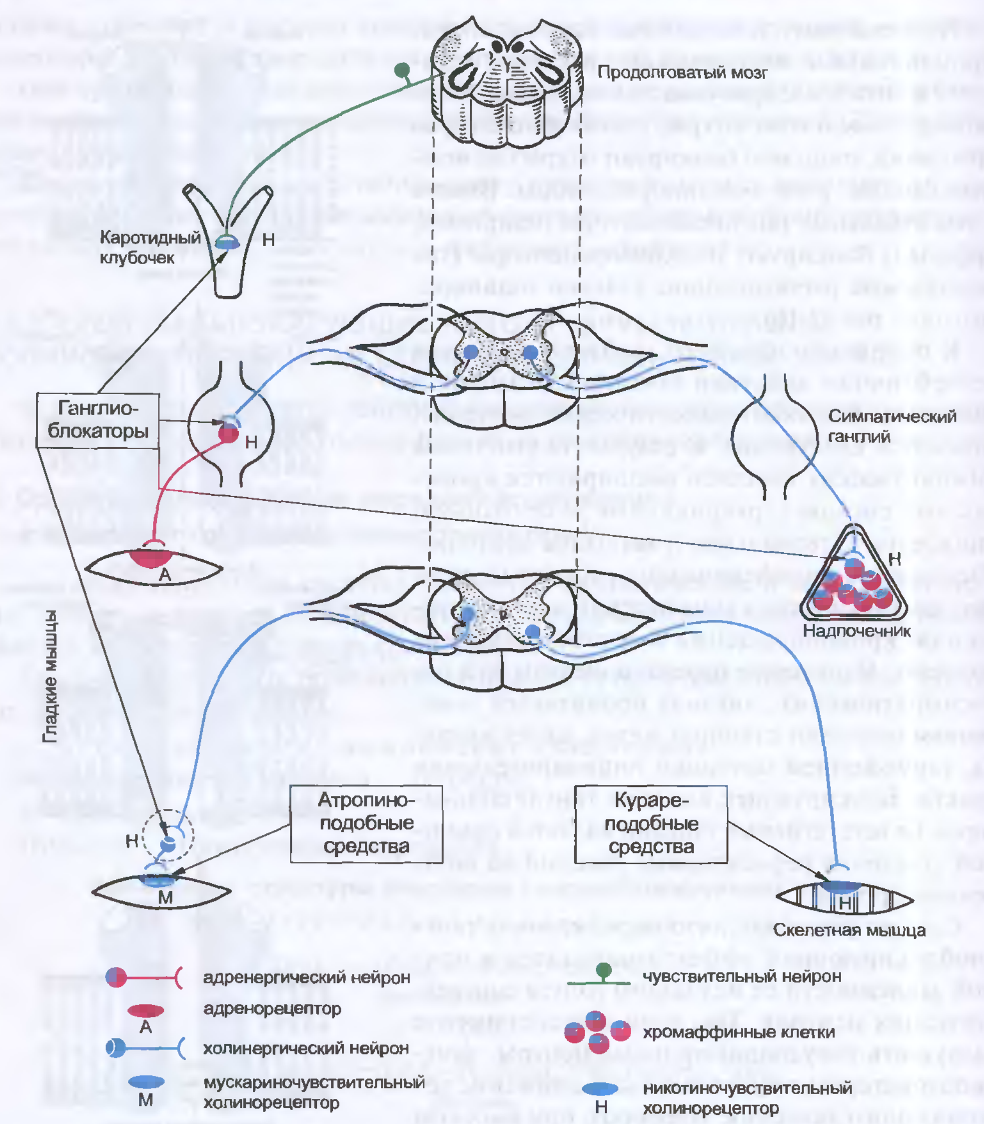


Рис. 3.10. Основная локализация действия холиноблокаторов. Приведены только постсинаптические рецепторы и н-холинорецепторы синокаротидной зоны.

причиной их отрицательного влияния на функции ЦНС (при использовании пирилена иногда наблюдаются скоропреходящие психические нарушения, тремор и др.).

К третичным аминам относится также ганглиоблокатор пахикарпина гидройодид. Это соль алкалоида, содержащегося в софоре толстоплодной (*Sophora pachycarpa*). Характеризуется низкой ганглиоблокирующей активностью и небольшой продолжительностью действия. Оказывает также стимулирующее влияние на миометрий. Хорошо всасывается из тонкой кишки.

Бис-четвертичная аммониевая соль – бензогексоний обладает достаточно высокой активностью, выраженной избирательностью действия, но продолжительность эффекта невелика (3–4 ч). Кроме того, в желудочно-кишечном тракте бензогексоний всасывается плохо. В связи с этим наиболее целесообразно парен-

теральное введение, что является существенным его недостатком. Аналогичными свойствами обладает пентамин (азаметония бромид, пендиомид). Он несколько уступает бензогексонию по активности и продолжительности действия.

Рассмотренные ганглиоблокирующие средства применяют при язвенной болезни, облитерирующем эндартериите, отеке легких, артериальной эмболии, редко – при гипертонической болезни (в основном при гипертензивных кризах).

Для практической медицины большой интерес представляют препараты для *кратковременного применения*. В этом случае обычно используют ганглиоблокаторы, вызывающие кратковременный эффект (10–20 мин). К ним относятся гигроний и арфонад (триметафана камфорсульфонат[1]). Как и прочие ганглиоблокаторы, они понижают артериальное давление в основном вследствие угнетения симпатических ганглиев. Арфонад способствует также высвобождению гистамина и обладает некоторым прямым миотропным сосудорасширяющим эффектом. Гигроний характеризуется более избирательным ганглиоблокирующим действием. Кроме того, он в 5–6 раз менее токсичен, чем арфонад.

Ганглиоблокаторы кратковременного действия используют для управляемой гипотензии. Вводят их в вену капельно или дробно. После прекращения введения веществ артериальное давление быстро (через 10–15 мин) достигает исходного уровня. В хирургии управляемая гипотензия благоприятствует выполнению операций на сердце и сосудах и улучшает кровоснабжение периферических тканей. Снижение артериального давления и уменьшение кровотечения из сосудов операционного поля облегчают проведение таких операций, как тиреоидэктомия, мастэктомия и др. В нейрохирургии важно, что гипотензивный эффект этих веществ уменьшает возможность развития отека мозга.

Кроме того, применение ганглиоблокаторов в известной степени предупреждает возможность отрицательных рефлексов на сердце, сосуды и другие внутренние органы, что может иметь место при оперативных вмешательствах.

Побочное действие, наблюдаемое при применении ганглиоблокаторов, связано главным образом с угнетением вегетативных ганглиев. Одним из типичных побочных эффектов является ортостатический коллапс. Он развивается при резком изменении положения тела в пространстве (например, при переходе из горизонтального в вертикальное положение, когда происходит выраженное и быстрое снижение артериального давления). В результате чрезмерной гипотензии может возникнуть обморок. Для предупреждения ортостатического коллапса больным рекомендуют после приема препарата лежать в течение 2 ч. При использовании ганглиоблокаторов нередко наблюдается угнетение моторики желудочно-кишечного тракта, что может приводить к запору (обстипации). Не исключена возможность паралитического илеуса[2]. Могут быть мидриаз, нарушение аккомодации, дизартрия[3], дисфагия[4], задержка мочеиспускания.

Серьезные осложнения при применении ганглиоблокаторов встречаются редко. Смертельные случаи связаны обычно с угнетением дыхания. Помощь при передозировке ганглиоблокаторов заключается в подаче кислорода, искусственном дыхании, применении аналептиков, а также во введении прозерина, являющегося антагонистом этих веществ. С целью повышения артериального давления следует использовать α-адреномиметические средства (см. главу 4; 4.1). Вещества,

---

[1] У арфонада роль катионного центра выполняет положительно заряженный атом серы.

[2] Непроходимость (заворот) кишечника. От греч. *eileo* – поворачиваю.

[3] Расстройство членораздельной речи. От греч. *dys* – отрицание, *arthroo* – соединяю, сочленяю.

[4] Расстройство глотания. От греч. *phagia* – поедание.

возбуждающие м-холинорецепторы (например, карбахолин, ацеклидин), могут оказаться полезными при нарушении аккомодации, расширении зрачков, а также при угнетении моторики желудочно-кишечного тракта, атонии мочевого пузыря.

При длительном применении ганглиоблокаторов к ним обычно развивается привыкание (к пирилену медленнее, чем к четвертичным аммониевым соединениям).

Ганглиоблокирующие вещества противопоказаны при гипотензии, выраженном атеросклерозе, недостаточности коронарного кровообращения, глаукоме, пониженной функции почек, органических поражениях миокарда.

б) Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, или миорелаксанты периферического действия[1])

Основным эффектом этой группы фармакологических средств является расслабление скелетных мышц в результате блокирующего влияния на нервно-мышечную передачу. Первоначально такие свойства были обнаружены у кураре, поэтому вещества этой группы называют курареподобные средствами.

Кураре представляет собой экстракт, полученный из растений вида *Strychnos* и *Chondodendron*, произрастающих в Южной Америке (см. рис. 1.8). В течение многих столетий кураре использовали в качестве стрельного яда. В 40-х годах XX в. его стали применять в медицине (см. табл. I.1). Кураре содержит значительное число различных алкалоидов; одним из основных является тубокурарин (соответствующий препарат получают из растительного сырья). Кроме того, известен ряд других курареподобных препаратов — синтетических, полусинтетических и получаемых из растений. Все они блокируют передачу возбуждения с двигательных нервов на скелетные мышцы.

ЕВГЕНИЙ ВЕНЦЕСЛАВОВИЧ ПЕЛИКАН (1824–1884).
Известен своими работами по изучению механизмов действия кураре и препаратов строфанта.

По химическому строению большинство курареподобных средств относятся к четвертичным аммониевым соединениям. Наиболее широко применяют следующие препараты: тубокурарина хлорид[2], панкурония бромид, пипекурония бромид, атракурий, дитилин[3].

У четвертичных аммониевых соединений имеются 2 катионных центра (положительно заряженные атомы азота). Курареподобная активность зависит от концен-

---

[1] Миорелаксанты — вещества, расслабляющие мышцы. От греч. *mys* — мышцы и лат. *relaxatio* — ослабление. Наряду с миорелаксантами периферического действия существуют миорелаксанты центрального действия, например мидокалм (толперизон), сирдалуд (тизанидин), диазепам (см. анксиолитики).

[2] Синоним: тубарин. У тубокурарина один атом азота является четвертичным, другой — третичным.

[3] Аналогичные препараты в виде дихлоридов и дибромидов известны под названиями: суксаметония хлорид, листенон, миорелаксин, сукцинилхолиния хлорид и др.

Химические структуры некоторых курареподобных средств

Четвертичные аммониевые соединения

Средства растительного происхождения

$\cdot\, 2Cl^-$

Тубокураина хлорид

Синтетические средства

$\cdot\, 2Br^-$

Панкуроний

$\cdot\, 2Br^-$

Пипекуроний

Атракурий

$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-O-\underset{\|}{\overset{}{C}}(=O)-(CH_2)_2-C(=O)-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3 \cdot 2I^-$

Дитилин

трации заряда в катионных центрах, характера экранирующих их радикалов, расстояния между атомами азота, а также от строения центральной части молекулы. За счет катионных центров осуществляется полярное взаимодействие веществ с анионными структурами н-холинорецепторов. Кроме того, определенную роль играют неполярные связи. Считают, что расстояние между катионными центра-

ми отражает удаленность друг от друга анионных структур н-холинорецепторов. Для большинства курареподобных средств оптимальным является расстояние между атомами азота 1,4–1,5 нм (14–15 Å; примерно соответствует длине цепи из 10 углеродных атомов). Известны препараты с иным расстоянием между катионными центрами, что, возможно, объясняется неодинаковым расстоянием между анионными центрами холинорецепторов.

Курареподобные средства угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны, взаимодействуя с н-холинорецепторами концевых пластинок. Однако нервно-мышечный блок, вызываемый разными курареподобными средствами, может иметь неодинаковый генез. На этом основана классификация курареподобных средств. Исходя из механизма действия, они могут быть представлены следующими основными группами (рис. 3.11).

1) *Антидеполяризующие (недеполяризующие) средства*

Тубокурарина хлорид Панкурония бромид Пипекурония бромид

2) *Деполяризующие средства*

Дитилин

Антидеполяризующие препараты блокируют н-холинорецепторы и препятствуют деполяризующему влиянию ацетилхолина. Блокирующее действие на ионные каналы имеет второстепенное значение. Антидеполяризующие средства могут быть конкурентными и неконкурентными н-холиноблокаторами. Так, возможен истинный конкурентный антагонизм между курареподобным веществом (например, тубокурарином) и ацетилхолином по влиянию на н-холинорецепторы. Если на фоне нервно-мышечного блока, вызванного тубокурарином, в области н-холинорецепторов концевой пластинки значительно повысить концентрацию ацетилхолина, это приведет к восстановлению нервно-мышечной передачи (конкурентно действующий ацетилхолин вытеснит связанный с холинорецепторами тубокурарин). Если при этом вновь повысить до определенных величин концентрацию тубокурарина, снова наступит блокирующий эффект. Курареподобные средства, действующие по такому принципу, называют конкурентными. К препаратам конкурентного типа действия относятся также панкуроний (павулон), пипекуроний (ардуан), векуроний, атракурий. Кроме того, имеются препараты неконкурентного типа (например, престонал). В этом случае курареподобный препарат и ацетилхолин, по-видимому, взаимодействуют с разными, но взаимосвязанными рецепторными субстратами концевой пластинки.

Активность и продолжительность действия антидеполяризующих курареподобных средств могут изменяться под влиянием средств для наркоза. Так, эфир и в меньшей степени фторотан усиливают и пролонгируют миопаралитический эффект антидеполяризующих средств; азота закись и циклопропан не влияют на их активность. Незначительное усиление блокирующего действия антидеполяризующих препаратов возможно при их введении на фоне гексенала или тиопентал-натрия.

Деполяризующие средства (например, дитилин) возбуждают н-холинорецепторы и вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны. Вначале развитие деполяризации проявляется мышечными подергиваниями — фасцикуляциями (нервно-мышечная передача кратковременно облегчается). Через небольшой промежуток времени наступает миопаралитический эффект.

Отдельные курареподобные средства характеризуются *смешанным типом действия* (могут сочетаться деполяризующие и антидеполяризующие свойства).

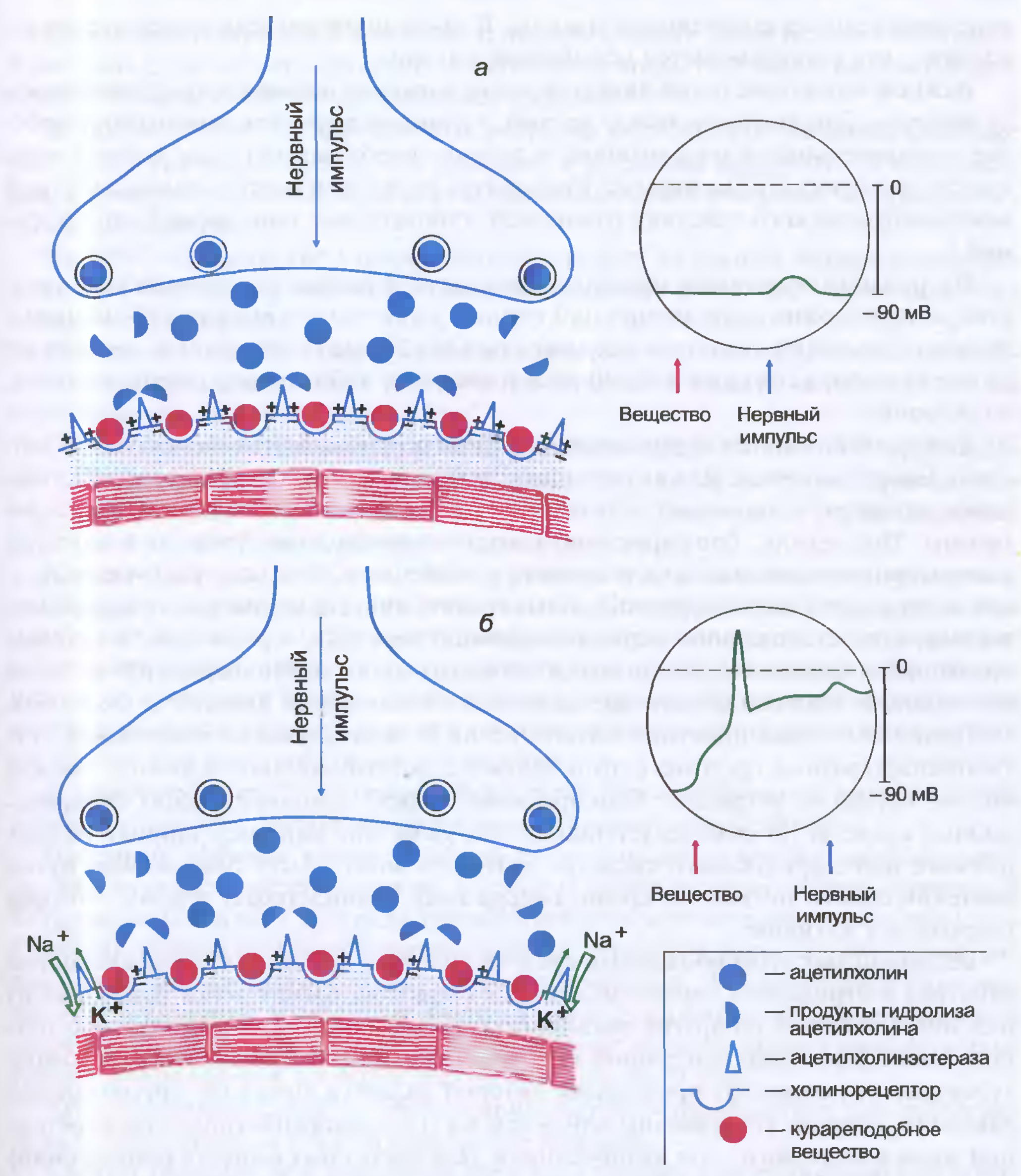


Рис. 3.11. Механизмы действия курареподобных средств (объяснение в тексте).
а – антидеполяризующие средства, взаимодействуя с холинорецепторами концевой пластинки, стабилизируют постсинаптическую мембрану; нервно-мышечная передача блокируется; *б* – деполяризующие средства, взаимодействуя с холинорецепторами концевой пластинки, вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны; нервно-мышечная передача блокируется.

Как отмечалось, для курареподобных средств основным является их миопаралитическое действие. По активности (сопоставляя дозы веществ) основные препараты можно расположить в следующем порядке: пипекуроний > панкуроний > тубокурарин > дитилин.

Курареподобные средства расслабляют мышцы в определенной последовательности. Большинство из них в первую очередь блокируют нервно-мышечные синапсы мышц лица и шеи, затем конечностей и туловища. Более устойчивы к

действию веществ дыхательные мышцы. В последнюю очередь парализуется диафрагма, что сопровождается остановкой дыхания.

Важной характеристикой является так называемая *широта миопаралитического действия*. Это диапазон между дозами, в которых вещества парализуют наиболее чувствительные к ним мышцы, и дозами, необходимыми для полной остановки дыхания. Применяемые препараты характеризуются малой широтой миопаралитического действия (например, тубокурарин, панкуроний, пипекуроний).

По продолжительности миопаралитического действия курареподобные средства условно можно подразделить на 3 группы: короткого действия (5–10 мин) – дитилин; средней продолжительности (20–30 мин) – атракурий, векуроний; длительного действия (30–40 мин и более) – тубокурарин, пиперкуроний, панкуроний.

Выбор антагонистов курареподобных средств основывается на механизме действия миорелаксантов. Для антидеполяризующих (конкурентных) средств активными антагонистами являются антихолинэстеразные вещества (прозерин, галантамин). Последние, блокируя ацетилхолинэстеразу, значительно повышают концентрацию ацетилхолина в синаптической щели. Это, как уже отмечалось, приводит к вытеснению курареподобных соединений, связанных с н-холинорецепторами, и восстановлению нервно-мышечной передачи. Кроме того, в качестве антагониста можно воспользоваться пимадином (4-аминопиридин), который способствует высвобождению ацетилхолина из окончаний двигательных нервов.

Приемлемых для практики антагонистов деполяризующих средств нет. Антихолинэстеразные средства с этой целью не могут быть использованы, так как они не только не устраняют блокирующий эффект деполяризующих курареподобных средств, но обычно усиливают его. Действие наиболее широко применяемого деполяризующего средства дитилина может быть прекращено путем введения свежей цитратной крови, содержащей холинэстеразу плазмы, которая гидролизует дитилин.

Большинство курареподобных средств обладает высокой избирательностью действия в отношении нервно-мышечных синапсов. Вместе с тем некоторые из них могут влиять и на другие холинергические синапсы. Ряд антидеполяризующих веществ обладает умеренной ганглиоблокирующей активностью (особенно тубокурарин), одним из проявлений которой является снижение артериального давления, а также угнетающим влиянием на н-холинорецепторы синокаротидной зоны и мозгового слоя надпочечника. Для некоторых веществ (панкуроний) отмечено выраженное м-холиноблокирующее (ваголитическое) действие в отношении сердца, что приводит к тахикардии.

Тубокурарин и некоторые другие препараты могут стимулировать высвобождение гистамина, что сопровождается снижением артериального давления, повышением тонуса мышц бронхов.

Деполяризующие курареподобные средства оказывают определенное влияние на электролитный баланс. В результате деполяризации постсинаптической мембраны ионы калия выходят из скелетных мышц и содержание их в экстрацеллюлярной жидкости и плазме крови увеличивается. Это может быть причиной аритмий сердца.

При применении деполяризующих средств в посленаркозном периоде иногда возникают мышечные боли, что считается результатом микротравм мышц во время их фасцикуляций, связанных с действием деполяризующих препаратов.

Ганглиоблокирующего влияния деполяризующие средства не оказывают. В больших дозах они стимулируют н-холинорецепторы ганглиев и мозгового слоя надпочечников, повышая артериальное давление.

Деполяризующие курареподобные вещества стимулируют аннулоспиральные окончания скелетных мышц. Это приводит к усилению афферентной импульсации в проприоцептивных волокнах и может вызывать угнетение моносинаптических рефлексов.

На ЦНС большинство курареподобных средств из группы четвертичных аммониевых соединений влияния не оказывают (плохо проникают через гематоэнцефалический барьер).

Курареподобные препараты, являющиеся четвертичными аммониевыми соединениями, плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, поэтому вводят их парентерально, обычно внутривенно.

Отдельные вещества подвергаются в организме ферментативному расщеплению. Ранее отмечалось, что дитилин гидролизуется холинэстеразой плазмы крови, с чем связана кратковременность его действия. Выделяются курареподобные средства и их метаболиты главным образом почками.

Курареподобные препараты широко применяют в анестезиологии при проведении различных хирургических вмешательств. Вызывая расслабление скелетных мышц, они значительно облегчают проведение многих операций на органах грудной и брюшной полостей, а также на верхних и нижних конечностях. Их применяют при интубации трахеи, бронхоскопии, вправлении вывихов и репозиции костных отломков. Кроме того, эти препараты иногда используют при лечении столбняка, при электросудорожной терапии.

В зависимости от предполагаемой длительности оперативного вмешательства вводят препараты с необходимой продолжительностью действия.

Побочные эффекты курареподобных средств не носят угрожающего характера. Артериальное давление под их влиянием может снижаться (тубокурарин) и повышаться (дитилин). Для ряда препаратов типично появление тахикардии (панкуроний). Иногда возникают аритмии сердца (дитилин), бронхоспазм (тубокурарин), повышается внутриглазное давление (дитилин). Для деполяризующих веществ характерны мышечные боли. У лиц с генетически обусловленной недостаточностью холинэстеразы плазмы крови дитилин может вызывать длительное апноэ (до 6–8 ч и более вместо обычных 5–10 мин).

Курареподобные средства следует применять с осторожностью при заболеваниях печени, почек, а также в старческом возрасте.

Следует помнить, что указанные средства угнетают или полностью выключают дыхание. Поэтому они могут быть использованы в медицинской практике только при наличии антагонистов и необходимых условий для проведения искусственного дыхания.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Антихолинэстеразные средства		
Прозерин – *Proserinum*	Внутрь 0,01 г; под кожу 0,0005 г; в полость конъюнктивы 1–2 капли 0,5% раствора	Порошок; таблетки по 0,015 г; ампулы по 1 мл 0,05% раствора

Продолжение табл.

1	2	3
Физостигмина салицилат – *Physostigmini salicylas*	В полость конъюнктивы 1–2 капли 0,25–1% раствора; под кожу 0,0005 г (в виде 0,1% раствора)	Порошок
Галантамина гидробромид – *Galanthamini hydrobromidum*	Под кожу 0,0025–0,005 г	Ампулы по 1 мл 0,1%; 0,25%; 0,5% и 1% раствора
М-холиномиметики		
Пилокарпина гидрохлорид – *Pilocarpini hydrochloridum*	В конъюнктивальную полость 1–2 капли 1–4% раствора; 1–2% мазь	Порошок; флаконы по 5 и 10 мл 1% и 2% раствора; 1% и 2% глазная мазь; пленки глазные (содержат по 0,0027 г препарата)
Ацеклидин – *Aceclidinum*	В конъюнктивальную полость 1–2 капли 2–5% раствора, под кожу 0,002–0,04 г	Порошок; ампулы по 1 и 2 мл 0,2% раствора
М-холиноблокаторы		
Атропина сульфат – *Atropini sulfas*	Внутрь, под кожу, внутримышечно и внутривенно 0,00025–0,0005 г; в конъюнктивальную полость 1–2 капли 0,5–1% раствора, мазь 1%	Порошок; таблетки по 0,0005 г; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 0,1% раствора; 1% глазная мазь; пленки глазные (содержат по 0,0016 г препарата)
Экстракт красавки (белладонны) сухой – *Extractum Belladonnae siccum*	Внутрь и ректально 0,02–0,04 г	Порошок
Скополамина гидробромид – *Scopolamini hydrobromidum*	Внутрь и под кожу 0,00025 г; в конъюнктивальную полость 1–2 капли 0,25% раствора	Порошок; ампулы по 1 мл 0,05% раствора
Платифиллина гидротартрат – *Platyphyllini hydrotartras*	Внутрь 0,003–0,005 г; под кожу 0,002–0,004 г; в полость конъюнктивы 1–2 капли 1–2% раствора	Порошок; таблетки по 0,005 г; ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Метацин – *Methacinum*	Внутрь 0,002–0,004 г; под кожу, внутримышечно и внутривенно 0,0005–0,002 г	Таблетки по 0,002 г; ампулы по 1 мл 0,1% раствора
Ганглиоблокаторы		
Пентамин – *Pentaminum*	Внутримышечно 0,05–0,1 г; внутривенно 0,01–0,025 г (медленно)	Ампулы по 1 и 2 мл 5% раствора
Гигроний – *Hygronium*	Внутривенно (капельно) 0,04–0,08 г	Флаконы и ампулы, содержащие по 0,1 г препарата (растворяют перед употреблением)
Курареподобные средства		
Тубокурарина хлорид – *Tubocurarine chloride*	Внутривенно 0,0004–0,0005 г/кг	Ампулы по 1,5 мл 1% раствора
Дитилин – *Dithylinum*	Внутривенно 0,0015–0,002 г/кг	Порошок; ампулы по 5 и 10 мл 2% раствора

Глава 4
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В адренергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством норадреналина. В пределах периферической иннервации норадреналин принимает участие в передаче импульсов с адренергических волокон на эффекторные клетки (см. рис. 3.1).

Адренергические аксоны, подходя к эффектору, разветвляются на тонкую сеть волокон с варикозными утолщениями, выполняющими функцию нервных окончаний. Последние участвуют в образовании синаптических контактов с эффекторными клетками (рис. 4.1). В варикозных утолщениях находятся везикулы (пузырьки), содержащие медиатор норадреналин.

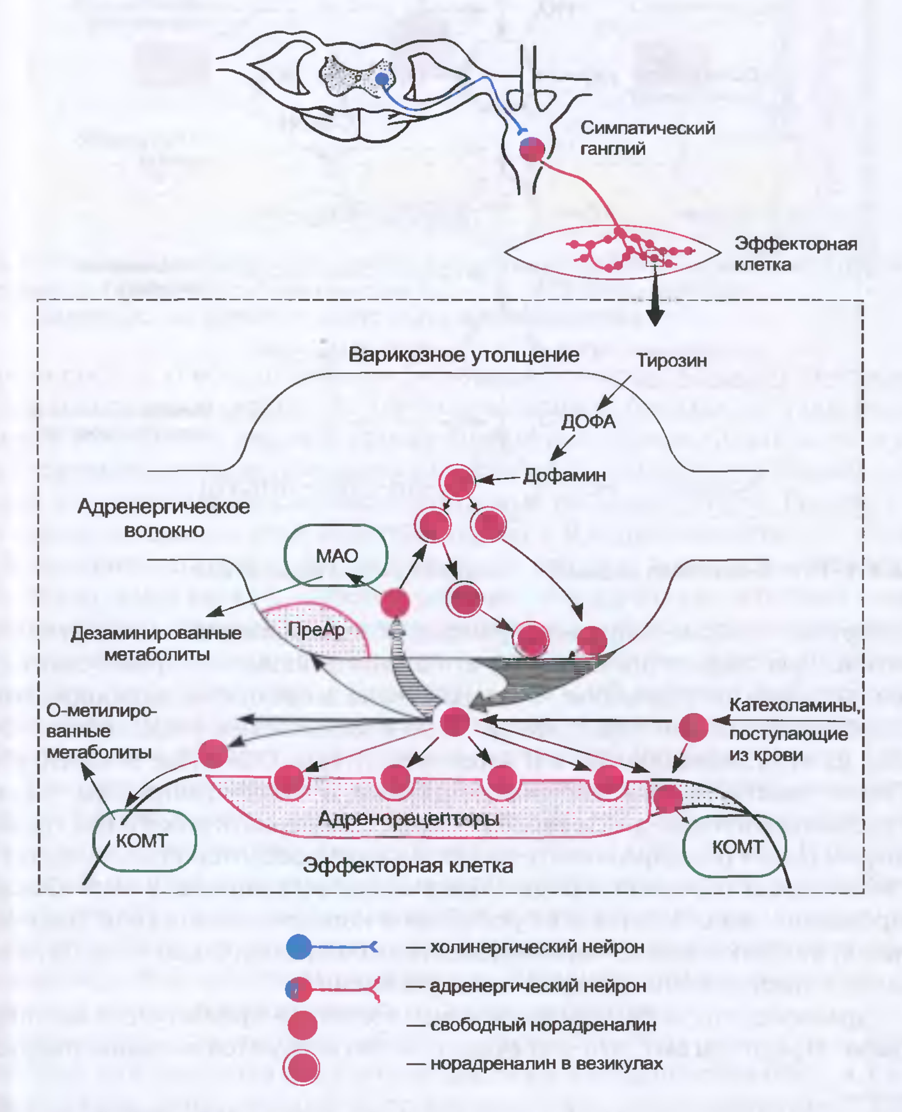


Рис. 4.1. Адренергический синапс (схема).
МАО – моноаминоксидаза; КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза; ПреАР – пресинаптические адренорецепторы.

Биосинтез норадреналина осуществляется в адренергических нейронах из тирозина с участием ряда энзимов. Образование ДОФА и дофамина происходит в цитоплазме нейронов, а норадреналина – в везикулах. Ниже представлены пути биосинтеза дофамина, норадреналина и адреналина (схема 4.1).

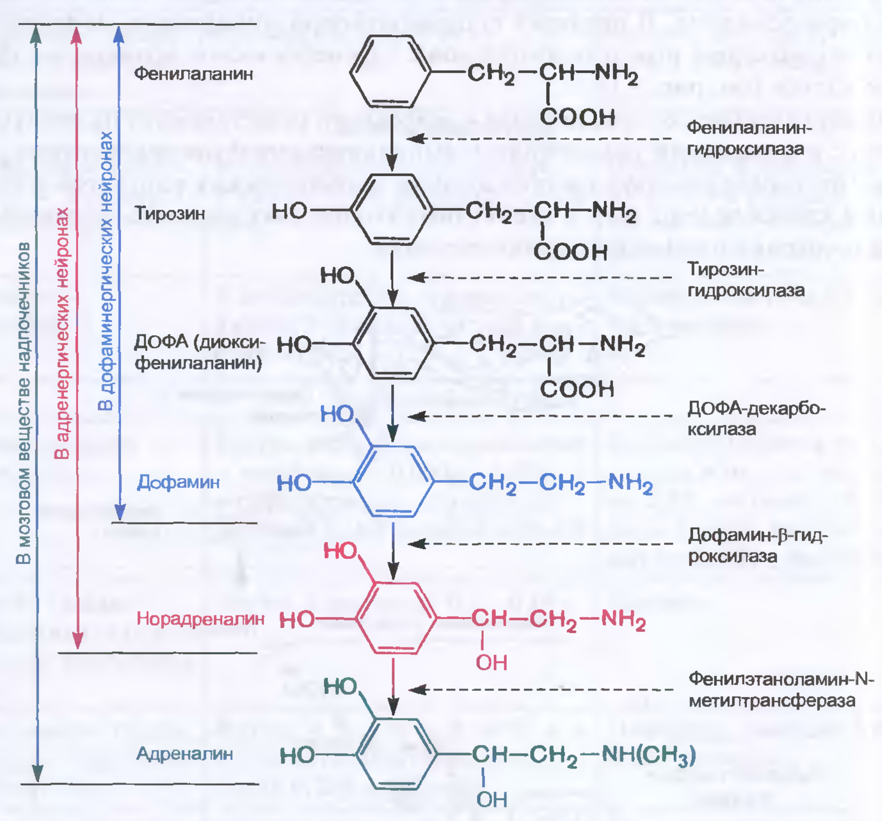


Схема 4.1. Пути биосинтеза дофамина, норадреналина и адреналина.

В ответ на нервные импульсы происходит высвобождение норадреналина в синаптическую щель и последующее его взаимодействие с адренорецепторами постсинаптической мембраны. Существующие в организме адренорецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к химическим соединениям. Основываясь на этом, выделяют α- и β-адренорецепторы. Основные α-адренорецепторы представлены α_1- и α_2-адренорецепторами. α_1-Адренорецепторы локализуются постсинаптически, α_2-адренорецепторы – пресинаптически и вне синапсов. Физиологическая роль пресинаптических α_2-адренорецепторов заключается в их участии в системе обратной отрицательной связи, регулирующей высвобождение норадреналина. Возбуждение этих рецепторов норадреналином (или другими веществами, обладающими α_2-адреномиметической активностью) тормозит высвобождение норадреналина из варикозных утолщений[1].

α_2-Адренорецепторы расположены и на мембранах эффекторных клеток, вне синапсов. Предполагают, что в сосудах они локализуются в неиннервируемом

[1] Высказывается предположение, что аналогичную роль играют α_2-адренорецепторы, расположенные на окончаниях постганглионарных холинергических волокон (их возбуждение снижает высвобождение ацетилхолина).

(внутреннем) слое. Очевидно, они возбуждаются в основном циркулирующим в крови адреналином (α_1-адренорецепторы активируются преимущественно медиатором норадреналином; рис. 4.2).

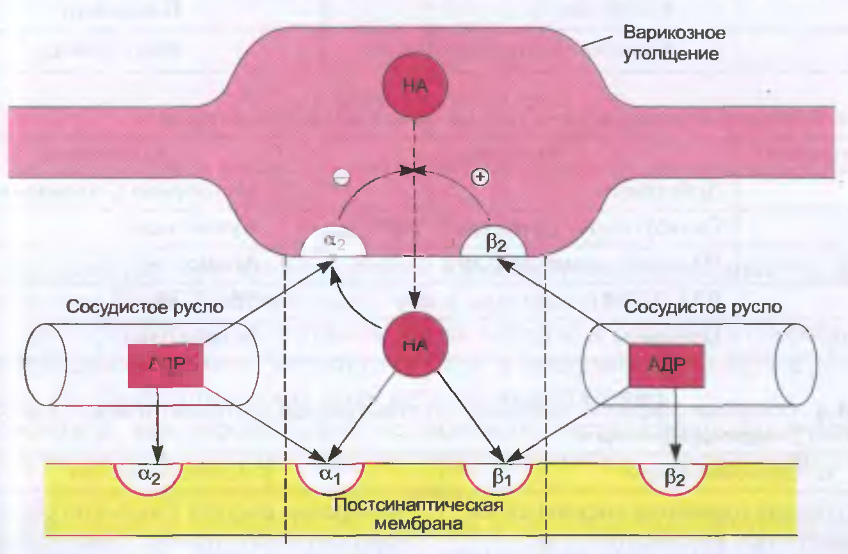


Рис. 4.2. Основная направленность действия норадреналина (НА) и адреналина (АДР) на пресинаптические (α_2, β_2) и постсинаптические (α_1, α_2, β_1, β_2) адренорецепторы.
Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.

Среди пост- и внесинаптических β-адренорецепторов выделяют β_1-адренорецепторы (например, в сердце), β_2-адренорецепторы (в бронхах, сосудах, матке) и β_3-адренорецепторы (в жировой ткани). Преимущественная локализация тех или иных β-адренорецепторов приведена для некоторого упрощения материала. Вместе с тем во многих тканях сосуществуют разные типы рецепторов. Так, показано, что в сердце человека и ряда животных наряду с β_1-адренорецепторами имеются β_2- и β_3-адренорецепторы. С другой стороны, в бронхах, помимо β_2-адренорецепторов, обнаружены также β_1-адренорецепторы. Норадреналин действует преимущественно на иннервируемые β_1-адренорецепторы (постсинаптические рецепторы), а адреналин, находящийся в крови, — на β_2-адренорецепторы, не имеющие иннервации (внесинаптические рецепторы). Этим объясняется и то, что нейротропные эффекты реализуются в основном через β_1-адренорецепторы посредством норадреналина, а гуморальные влияния, например, циркулирующего адреналина, – за счет β_2-адренорецепторов. β_3-Адренорецепторы активируются катехоламинами в более высоких концентрациях, чем β_1- и β_2-адренорецепторы. Обнаружены также пресинаптические β-адренорецепторы (относятся к β_2-адренорецепторам). В отличие от аналогичных α-адренорецепторов они осуществляют положительную обратную связь, стимулируя высвобождение норадреналина. Об этом свидетельствует то, что β-агонисты облегчают высвобождение медиатора норадреналина, а β-антагонисты угнетают его. Функционально более важно угнетающее влияние пресинаптических α_2-адренорецепторов.

Известны вещества, которые избирательно действуют на разные типы адренорецепторов. Это относится как к агонистам, так и к антагонистам (табл. 4.1 и 4.2).

Стимуляция определенных постсинаптических адренорецепторов сопровождается типичными для их активации эффектами (табл. 4.3). Так, для стимуляции α-адренорецепторов характерно повышение функции эффекторов (кроме

Таблица 4.1. Вещества, влияющие на разные типы α-адренорецепторов

Адренорецепторы	Агонисты	Антагонисты
α_1	Мезатон	Празозин
α_2	Клофелин	Йохимбин
$\alpha_1 + \alpha_2$	Адреналин, норадреналин	Фентоламин

Таблица 4.2. Вещества, влияющие на разные типы β-адренорецепторов

Адренорецепторы	Агонисты	Антагонисты
β_1	Добутамин	Метопролол, атенолол
β_2	Сальбутамол, фенотерол, тербуталин	Бутоксамин
$\beta_1 + \beta_2$	Изадрин, орципреналин	Анаприлин
β_3	BRL 37344	SR 59230
$\beta_1 + \beta_2 + \beta_3$	Изадрин	Бупранолол

Таблица 4.3. Основные эффекты, связанные со стимуляцией постсинаптических и внесинаптических α- и β-адренорецепторов

α-Адренорецепторы	β-Адренорецепторы
Сужение сосудов (особенно сосудов кожи, почек, кишечника, коронарных и др.)	Расширение сосудов (особенно сосудов скелетных мышц, печени, коронарных и др.)
Сокращение радиальной мышцы радужной оболочки (мидриаз)	Повышение частоты и силы сердечных сокращений*
Снижение моторики и тонуса кишечника	Снижение тонуса мышц бронхов
Сокращение сфинктеров желудочно-кишечного тракта	Снижение моторики и тонуса кишечника Снижение тонуса миометрия
Сокращение капсулы селезенки	Гликогенолиз
Сокращение миометрия	Липолиз

* Активация β_3-адренорецепторов снижает силу сокращений желудочков сердца.

кишечника, тонус мышц которого падает). При стимуляции β_2-адренорецепторов обычно наблюдается снижение функции иннервируемого органа. Возбуждение β_1- и β_2-адренорецепторов сердца сопровождается увеличением силы и частоты сердечных сокращений, повышением автоматизма и облегчением атриовентрикулярной проводимости. Активация β_3-адренорецепторов снижает силу сокращений желудочков.

На тромбоцитах имеются α_2-адренорецепторы, стимуляция которых повышает агрегацию, и β_2-адренорецепторы, выполняющие противоположную функцию (их возбуждение повышает содержание цАМФ).

Адренорецепторы принимают участие в регуляции углеводного и жирового обмена. Возбуждение их адреномиметиками сопровождается активацией аденилатциклазы, что приводит к распаду гликогена, высвобождению из жировых тканей свободных жирных кислот.

Одна из важных локализаций недавно открытых β_3-адренорецепторов — адипоциты жировой ткани. Агонисты этого подтипа рецепторов стимулируют липолиз и термогенез в жировой ткани. Действуют они следующим образом[1]:

[1] (+) — стимулирующее действие; (↑) — повышение.

β_3-Адренорецепторы иннервируются адренергическими волокнами. К норадреналину они более чувствительны, чем к адреналину.

β_3-Адренорецепторы обнаружены также в сердце и сосудах, в гладких мышцах пищеварительного тракта, желчного пузыря, в предстательной железе, скелетных мышцах. Их физиологическая роль изучена недостаточно.

Агонисты β_3-адренорецепторов, по-видимому, перспективны для лечения ожирения, а также в комплексной терапии сахарного диабета. Первые препараты этой группы проходят клинические испытания.

Количественное соотношение в тканях α- и β-адренорецепторов различно. Так, в сосудах кожи, почек и кишечника, сфинктерах желудочно-кишечного тракта, трабекулах селезенки преобладают α-адренорецепторы. В сердце, мышцах бронхов, сосудах скелетных мышц в основном находятся β-адренорецепторы. Локализацией и соотношением α- и β-адренорецепторов определяются эффект раздражения адренергических (симпатических) нервов, а также реакция на адреномиметические вещества, возбуждающие α- и β-адренорецепторы.

Строение адренорецепторов изучено недостаточно полно. В отношении β_1- и α_2-адренорецепторов имеются данные, что они посредством G-белков функционально взаимосвязаны с ферментом аденилатциклазой, локализованной в мембране эффекторных клеток и обеспечивающей синтез циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ; рис. 4.3; схема 4.2). α_1-Адренорецепторы активируют G-белки, связанные с фосфолипазой С.

Действие норадреналина на адренорецепторы кратковременно. Это объясняется главным образом быстрым захватом окончаниями адренергических волокон (так называемый нейрональный захват) до 75–80% медиатора, находящегося в синаптической щели, и последующим его депонированием.

Катаболизм свободного норадреналина в адренергических окончаниях регулируется ферментом МАО, локализованной в основном в митохондриях и, очевидно, в мембранах везикул. Под влиянием МАО происходит окислительное дезаминирование норадреналина.

Метаболизм выделившегося из нервных окончаний норадреналина, а также циркулирующих катехоламинов осуществляется в основном цитоплазматическим ферментом эффекторных клеток – катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). Под влиянием этого фермента происходит О-метилирование катехоламинов.

Небольшие количества медиатора подвергаются экстранейрональному захвату эффекторными клетками (гладкими мышцами и др.). При экстранейрональном захвате норадреналин быстро метаболизируется при участии КОМТ и МАО.

Таким образом, баланс норадреналина зависит от его синтеза, депонирования, нейронального и экстранейронального захвата, а также от энзиматических превращений.

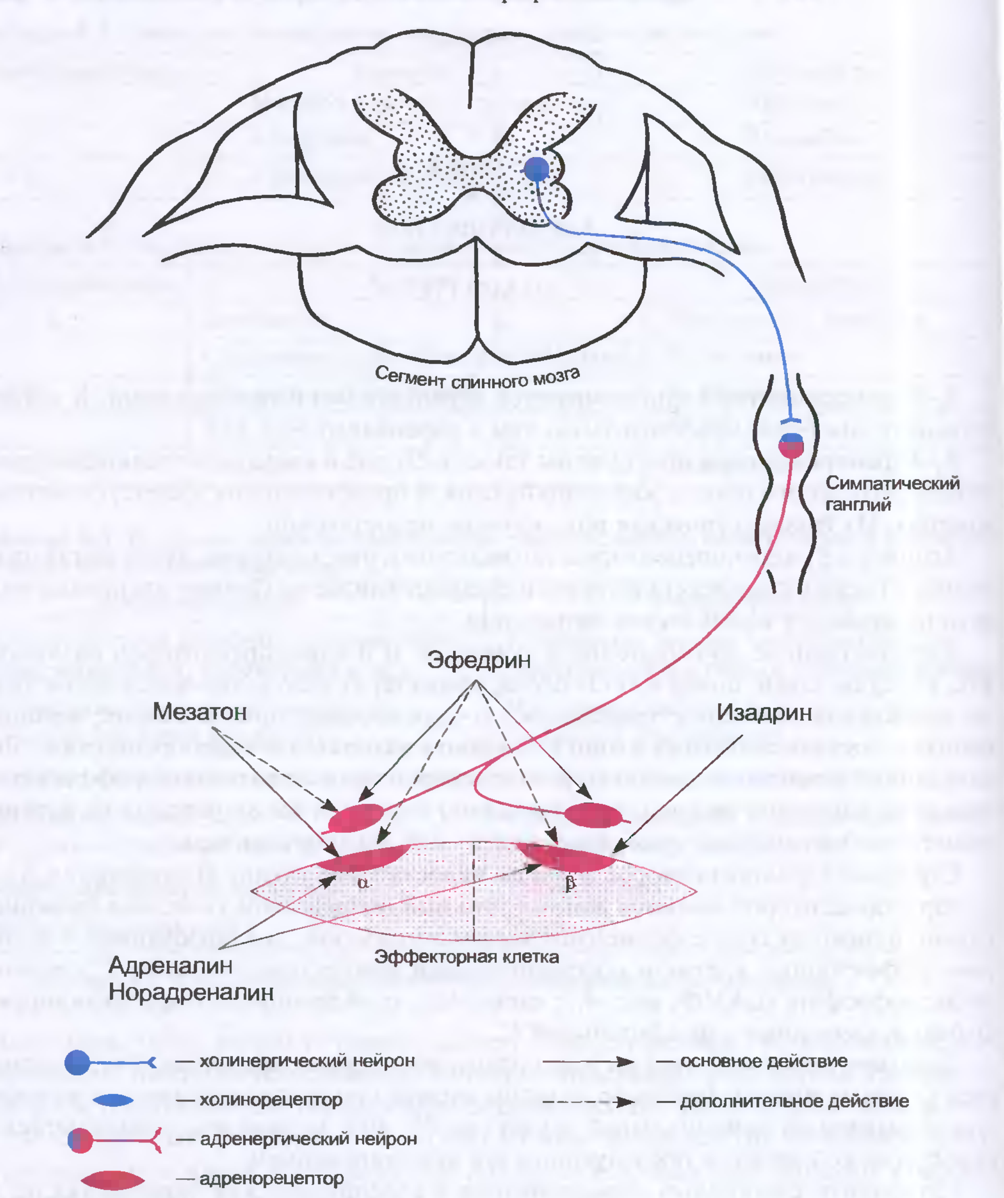


Рис. 4.3. Основная направленность действия адреномиметиков на постсинаптические адренорецепторы.

Примечание. Под действием на варикозные утолщения подразумевается симпатомиметическая активность веществ.

Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервных импульсов довольно разнообразны. Направленность действия веществ может быть следующей: 1) влияние на синтез норадреналина; 2) нарушение депонирования норадреналина в везикулах и цитоплазме пресинаптических окончаний; 3) угнетение ферментативной инактивации норадреналина; 4) влияние на выделение норадреналина из окончаний; 5) нарушение процесса обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями; 6) угнетение экстранейронального захвата норадреналина; 7) непосредственное воздействие на адренорецепторы.

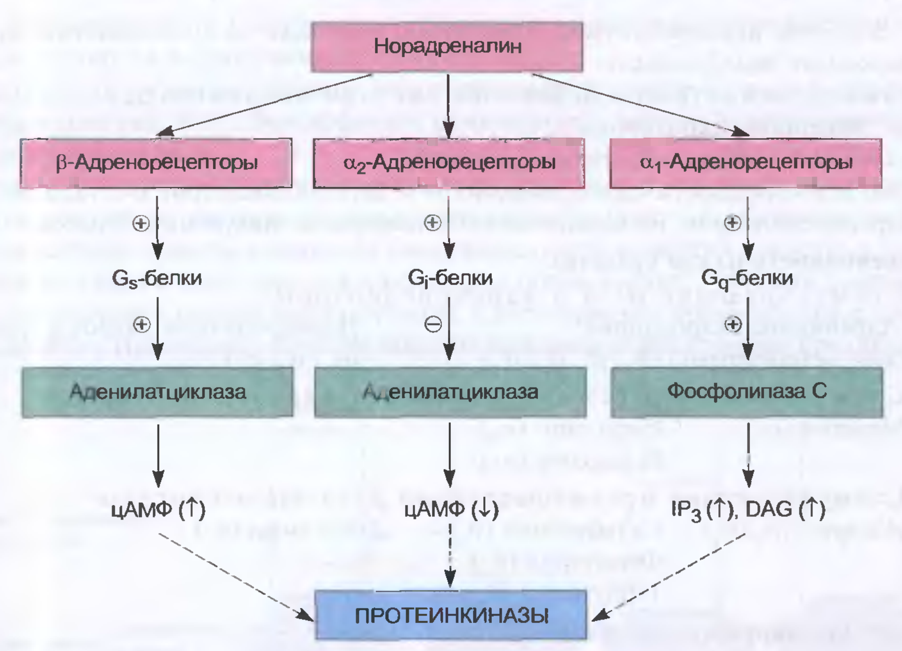


Схема 4.2. Пути сопряжения с эффектором разных подтипов адренорецепторов при влиянии на них норадреналина.

IP_3 – инозитол 1,4,5-трифосфат, DAG – диацилглицерол, ↓ – снижение концентрации, ↑ – повышение концентрации, о G-белках см. в разделе II.5.

Так, синтез норадреналина угнетает α-метил-п-тирозин (тормозит тирозингидроксилазу). Блокируя транспортные системы мембран везикул, резерпин угнетает проникновение в везикулы дофамина и обратный захват норадреналина везикулами. В связи с этим уменьшается содержание депонированного в них норадреналина. Снижение содержания норадреналина в пресинаптических окончаниях отмечается также при применении октадина.

Неизбирательным ингибитором МАО является ниаламид, а активность КОМТ угнетают энтакапон, толкапон.

Процесс высвобождения норадреналина из пресинаптических окончаний может быть изменен. Одни вещества стимулируют его выделение (например, тирамин, эфедрин), другие уменьшают (октадин, орнид).

Нейрональный захват норадреналина адренергическими окончаниями угнетается при введении имизина, кокаина (при этом увеличивается концентрация медиатора в синаптической щели), экстранейрональный захват подавляется метанефрином, феноксибензамином.

Наиболее часто в медицинской практике используют вещества, влияющие на адренорецепторы. Вещества, стимулирующие адренорецепторы, называют адреномиметиками, а угнетающие их – адреноблокаторами.

С учетом преимущественной локализации действия основные средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, подразделяют на следующие группы.

I. Вещества, действующие непосредственно на адренорецепторы:

а) адреномиметики прямого действия – норадреналина гидротартрат, адреналина гидрохлорид, изадрин и др.;

б) адреноблокаторы – фентоламин, анаприлин и др.

2. Вещества пресинаптического действия, влияющие на высвобождение и(или) депонирование норадреналина:

а) симпатомиметики или адреномиметики непрямого действия[1] – тирамин, эфедрина гидрохлорид[2];

б) симпатолитики – октадин, резерпин.

Исходя из тропности адреномиметиков и адреноблокаторов в отношении α- и β-адренорецепторов, их можно систематизировать следующим образом.

Адреномиметические средства[3]

• Стимулирующие α- и β-адренорецепторы

Адреналина гидрохлорид[4] (или гидротартрат) (β_1, β_2, α_1, α_2)   Норадреналина гидротартрат[4] (α_1, α_2, β_1)

• Стимулирующие преимущественно α-адренорецепторы

Мезатон (α_1)   Нафтизин (α_2)
Галазолин (α_2)

• Стимулирующие преимущественно β-адренорецепторы

Изадрин (β_1, β_2)   Сальбутамол (β_2)   Добутамин (β_1)
Фенотерол (β_2)
Тербуталин (β_2)

Адреноблокирующие средства

• Блокирующие α-адренорецепторы

Фентоламин (α_1, α_2)   Празозин (α_1)
Тропафен (α_1, α_2)
Дигидроэрготоксин (α_1, α_2)

• Блокирующие β-адренорецепторы

Анаприлин (β_1, β_2)   Метопролол (β_1)
Окспренолол (β_1, β_2)   Талинолол (β_1)
Атенолол (β_1)

• Блокирующие α- и β-адренорецепторы

Лабеталол (β_1, β_2, α_1)

См. химические структуры.

4.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОМИМЕТИКИ)

4.1.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ α- И β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α-, β-АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Наиболее типичный представитель этой группы – адреналин (эпинефрин). По химической структуре он относится к группе фенилалкиламинов (см. структуру). Адреналин является биогенным катехоламином[5]. Содержится в хромаффинных клетках, в основном в мозговом веществе надпочечников. В медицинской прак-

---

[1] Действуют на варикозные утолщения адренергических волокон, способствуя высвобождению из них норадреналина, который стимулирует адренорецепторы.

[2] Эфедрин, кроме того, оказывает слабое прямое стимулирующее влияние на адренорецепторы.

[3] В скобках указано основное влияние на подтипы рецепторов.

[4] Стимулирует также β_3-адренорецепторы, однако сведения по этому подтипу адренорецепторов довольно ограничены.

[5] Катехол – это О-диоксибензол.

тике применяют соли L-адреналина. Получают адреналин синтетическим путем или выделяют из надпочечников убойного скота.

Адреналин оказывает прямое стимулирующее влияние на α- и β-адренорецепторы (см. рис. 4.3)[1]. Все эффекты, отмеченные в табл. 4.3, наблюдаются при введении адреналина.

Особенно выражено влияние адреналина на сердечно-сосудистую систему, и в первую очередь на уровень артериального давления (рис. 4.4). Стимулируя β-адренорецепторы сердца, адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений и в связи с этим ударный и минутный объем сердца. При этом увеличивается потребление миокардом кислорода. Систолическое артериальное давление повышается. Прессорная реакция обычно вызывает рефлекторную брадикардию

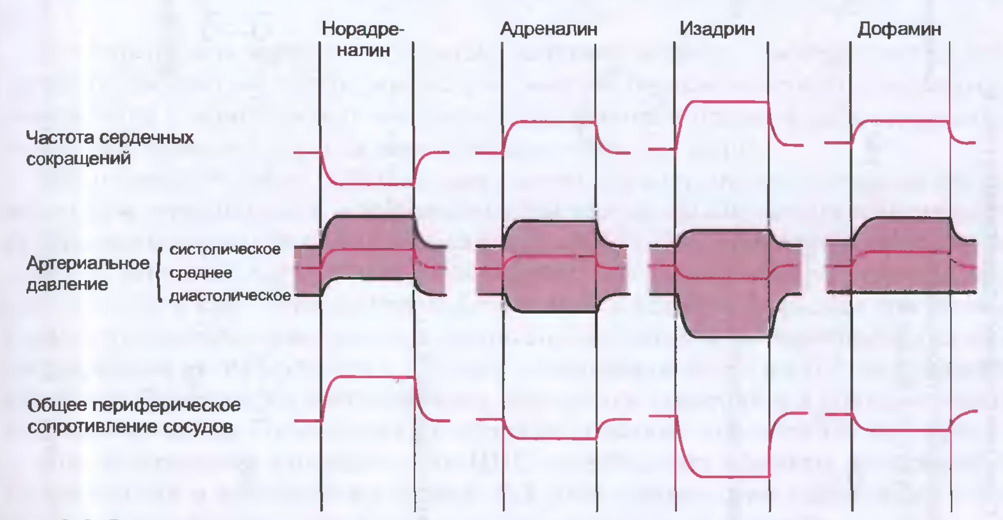


Рис. 4.4. Влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему человека.
Вещества вводили внутривенно: норадреналин, адреналин и изадрин со скоростью 10 мкг/мин, дофамин – 500 мкг/мин.

с механорецепторов сосудов, однако она кратковременна. В зависимости от дозы адреналина общее периферическое сопротивление может понизиться, повыситься или не измениться. Чаще при введении адреналина в средних дозах наблюдается снижение общего периферического сопротивления (проявляется снижением диастолического давления), что связано с преобладанием эффекта возбуждения β_2-адренорецепторов сосудов мышц и других областей и их расширением. Тем не менее среднее артериальное давление вследствие увеличения систолического давления повышается. В высоких дозах адреналин может повышать и общее периферическое сопротивление. Прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией. Последняя связана с более длительным возбуждением β_2-адренорецепторов сосудов.

Адреналин расширяет зрачки (за счет сокращения радиальной мышцы радужной оболочки глаза — *m. dilatator pupillae*, в которой находятся α-адренорецепторы), снижает внутриглазное давление (уменьшается продукция внутриглазной жидкости).

[1] На рис. 4.3 и 4.7 представлены иннервируемые β-адренорецепторы. Вместе с тем известно, что многие β-адренорецепторы лишены иннервации. Так, в резистивных сосудах α_1-адренорецепторы находятся в непосредственном контакте с варикозными утолщениями адренергических волокон, а β-адренорецепторы расположены в удалении от них.

Химические структуры некоторых адреномиметиков

Вещества, образующиеся в организме

Вещества растительного происхождения

Фенилалкиламины

Синтетические вещества

Адреналина гидрохлорид • HCl

Эфедрина гидрохлорид • HCl

Мезатон • HCl

Норадреналина гидротартрат • $C_4H_6O_6$ • H_2O

Изадрин • HCl

Синтетические вещества

Производные имидазолина

Фенилалкиламины

Нафтизин • HNO_3

Галазолин • HCl

Добутамин • HCl

Выраженное влияние оказывает адреналин на гладкие мышцы внутренних органов. Стимулируя β-адренорецепторы бронхов, он расслабляет гладкие мышцы последних и устраняет бронхоспазм. Тонус и моторика желудочно-кишечного тракта под влиянием адреналина снижаются (за счет возбуждения α- и β-адренорецепторов), сфинктеры тонизируются (стимулируются α-адренорецепторы). Сфинктер мочевого пузыря также сокращается, *m. detrusor urinae* расслабляется.

При введении адреналина сокращается капсула селезенки.

Он оказывает благоприятное влияние на нервно-мышечную передачу, особенно на фоне утомления мышц. Это связывают с повышением выделения из пресинаптических окончаний ацетилхолина, а также с прямым действием адреналина на мышцу.

Секрецию слюнных желез адреналин увеличивает (выделяется густая, вязкая слюна).

Для адреналина характерно влияние на обмен веществ. Он стимулирует гликогенолиз (возникает гипергликемия, в крови увеличиваются содержание молочной кислоты и ионов калия) и липолиз (увеличение в плазме крови содержания свободных жирных кислот за счет выхода из жировых депо).

Гликогенолитическое действие адреналина связано, по-видимому, со стимулирующим влиянием на β_2-адренорецепторы клеток мышц, печени и активацией мембранного фермента аденилатциклазы (рис. 4.5). Это приводит к накоплению циклического 3',5'-АМФ, который активирует последовательно протеинкиназу, фосфорилазу и катализирует переход гликогена в глюкозо-1-фосфат (см. ниже). Повышение липолиза, очевидно, связано со стимуляцией β_3-адренорецепторов и последующим активирующим влиянием накапливающегося цАМФ на триглицеридлипазу. При этом из триглицеридов образуются глицерин и жирные кислоты. В целом адреналин стимулирует метаболизм, повышая потребление кислорода.

При воздействии адреналина на ЦНС преобладают эффекты возбуждения. Выражено это в небольшой степени. Так, при применении адреналина могут

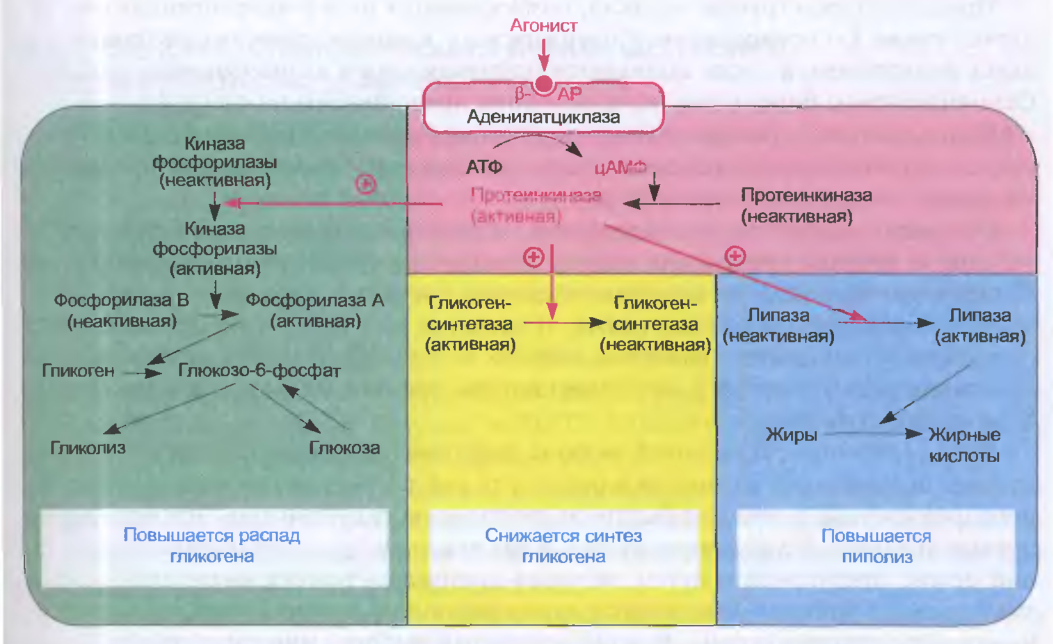


Рис. 4.5. Влияние средств, стимулирующих β-адренорецепторы, на энергетический обмен. β-АР – β-адренорецепторы; плюс – стимулирующее действие.

возникнуть беспокойство, тремор, стимуляция пусковой зоны центра рвоты и др. На ЭЭГ наблюдается реакция пробуждения (наступает десинхронизация ЭЭГ).

При введении внутрь адреналин разрушается (в желудочно-кишечном тракте и печени). В связи с этим его применяют парентерально (подкожно, внутримышечно, а иногда внутривенно) и местно. Действует адреналин кратковременно (при внутривенном введении – около 5 мин, при подкожном – до 30 мин), так как происходят его быстрый нейрональный захват, а также ферментативное расщепление при участии КОМТ и отчасти МАО. Продуктами превращения адреналина (и норадреналина) являются 3-метокси-4-оксиминдальная кислота (ванилилминдальная), 3-метокси-4-оксифенилгликоль, а также норметанефрин и метанефрин (в виде сульфатов или глюкуронидов). Метаболиты и небольшое количество неизмененного адреналина выводятся почками.

Применяют адреналин при анафилактическом шоке и некоторых других аллергических реакциях немедленного типа. Он эффективен также как бронхолитик для купирования приступов бронхиальной астмы. Применяют его и при гипогликемической коме, вызванной противодиабетическими средствами (инсулином и др.). Иногда его назначают в качестве прессорного вещества (для этих целей чаще используют норадреналин и мезатон). Адреналин добавляют в растворы анестетиков (см. главу 1; 1.1). Сужение сосудов в области введения адреналина усиливает местную анестезию и уменьшает резорбтивное и возможное токсическое действие анестетиков. Адреналин может быть использован для устранения атриовентрикулярного блока, а также в случае остановки сердца (вводят интракардиально). Он находит применение в офтальмологии для расширения зрачка и при открытоугольной форме глаукомы.

Адреналин может приводить к нарушениям сердечного ритма. Наиболее выражены аритмии (в частности, желудочковые экстрасистолы) при введении адреналина с веществами, сенсибилизирующими к нему миокард (например, на фоне действия средства для наркоза фторотана).

Представителем группы веществ, возбуждающих α- и β-адренорецепторы, является также L-норадреналин. Содержится он в адренергических нейронах, являясь медиатором, а также выделяется мозговым слоем надпочечников (до 15%). Основные этапы биосинтеза норадреналина представлены на схеме 4.1.

Норадреналин (левартеренол, норэпинефрин) оказывает прямое стимулирующее влияние на α-адренорецепторы, а также на β_1-адренорецепторы (незначительное – на β_2-адренорецепторы).

Основным эффектом норадреналина является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение артериального давления, связанное с его влиянием на α-адренорецепторы сосудов и повышением периферического сопротивления последних. В отличие от адреналина последующего снижения артериального давления обычно не наблюдается, так как норадреналин очень мало влияет на β_2-адренорецепторы сосудов. Вены под влиянием норадреналина суживаются.

Ритм сердечных сокращений на фоне действия норадреналина урежается. Синусовая брадикардия возникает в результате рефлекторных влияний с механорецепторов сосудов в ответ на быстро наступающую гипертензию. Эфферентными путями являются блуждающие нервы. В связи с этим брадикардию на норадреналин можно предупредить путем введения атропина. Рефлекторные механизмы в значительной степени нивелируют стимулирующее влияние норадреналина на β_1-адренорецепторы сердца. В итоге сердечный выброс (минутный объем) практически не изменяется или даже снижается, а ударный объем возрастает.

На гладкие мышцы внутренних органов, обмен веществ и ЦНС норадреналин оказывает однонаправленное с адреналином влияние, но по выраженности этих эффектов существенно уступает ему.

При введении внутрь норадреналин разрушается (в желудочно-кишечном тракте и печени). При подкожном введении вызывает спазм сосудов на месте инъекции и поэтому плохо всасывается и может вызвать некроз ткани. Основным является внутривенный путь его введения. После однократной инъекции норадреналин действует кратковременно, поэтому его вводят в вену капельно. Скорость внутривенной инфузии определяется повышением артериального давления до требуемого уровня. В организме норадреналин быстро инактивируется за счет уже отмеченных механизмов (нейрональный захват, энзиматические превращения). Метаболиты и незначительная часть неизмененного норадреналина выводятся почками.

Применяют норадреналин при многих состояниях, сопровождающихся острым снижением артериального давления (травмы, хирургические вмешательства).

При кардиогенном и геморрагическом шоке с выраженной гипотензией норадреналин применять не рекомендуют, так как вызываемый им спазм артериол еще больше ухудшает кровоснабжение тканей. В этих случаях положительный эффект могут дать α-адреноблокаторы и, возможно, β-адреномиметики; для повышения артериального давления используют кровезаменители.

Побочные эффекты при применении норадреналина наблюдаются редко. Возможны нарушения дыхания, головная боль, аритмии сердца при сочетании с веществами, повышающими возбудимость миокарда. Следует учитывать возможность некроза ткани на месте введения норадреналина. Это связано с попаданием последнего в окружающие ткани и спазмом артериол. Введение норадреналина в вену через катетер, использование грелок, смена мест введения и другие мероприятия уменьшают возможность такого осложнения.

4.1.2. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО α-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α-АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Преимущественным влиянием на α_1-адренорецепторы обладает мезатон (фенилэфрина гидрохлорид). Он также относится к фенилалкиламинам (см. структуру). Наряду с прямым действием у мезатона отмечено и некоторое опосредованное действие на адренорецепторы (в незначительной степени способствует высвобождению из пресинаптических окончаний норадреналина).

Как и норадреналин, мезатон в основном влияет на сердечно-сосудистую систему. Повышает артериальное давление (при внутривенном введении в течение примерно 20 мин, при подкожном – 40–50 мин), вызывает рефлекторную брадикардию. Непосредственно на сердце практически не действует. Оказывает незначительное стимулирующее влияние на ЦНС. В отличие от норадреналина мезатон более стоек. Эффективен при приеме внутрь.

Показания к применению сходны с таковыми для норадреналина. Мезатон используется в качестве прессорного средства. Кроме того, его назначают местно при рините. Возможно сочетание с анестетиками. Мезатон показан также при лечении открытоугольной формы глаукомы.

По химическому строению α_2-адреномиметик нафтизин (нафазолина нитрат, санорин) существенно отличается от норадреналина и мезатона. Это производное имидазолина (см. структуру). Нафтизин по сравнению с норадреналином

и мезатоном вызывает более длительный сосудосуживающий эффект. На ЦНС оказывает угнетающее влияние[1]. Применяют его местно при рините.

Аналогичным нафтизину препаратом является галазолин (ксилометазолин). Он также относится к производным имидазолина. Применяют его местно при остром рините. Оказывает некоторое раздражающее действие.

4.1.3. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (β-АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Одним из β-адреномиметиков является производное фенилалкиламинов – изадрин (изопреналина гидрохлорид, изупрел; см. структуру). Оказывает прямое стимулирующее влияние на β-адренорецепторы (см. рис. 4.2). Изадрин возбуждает β_1-, β_2- и β_3-адренорецепторы. Основные его эффекты связаны с влиянием на сердце и гладкие мышцы. Стимулируя β_1-адренорецепторы сердца, изадрин увеличивает силу и частоту сердечный сокращений. Систолическое давление при этом повышается. Вместе с тем препарат возбуждает и β_2-адренорецепторы сосудов (особенно сосудов скелетных мышц). В результате диастолическое давление снижается. Среднее артериальное давление также понижается.

Изадрин облегчает атриовентрикулярную проводимость, повышает автоматизм сердца.

Он эффективно снижает тонус бронхов (при ингаляции вызывает быстрый бронхолитический эффект, сохраняющийся до 1 ч), уменьшает тонус мышц желудочно-кишечного тракта, а также расслабляет другие гладкие мышцы, имеющие β_2-адренорецепторы.

ЦНС изадрин стимулирует. На обмен веществ действует аналогично адреналину, но гипергликемия при этом выражена меньше.

Применяют изадрин при бронхоспазмах (вводят главным образом ингаляционно в виде аэрозолей), а также при атриовентрикулярном блоке (сублингвально).

Нежелательные эффекты: тахикардия, иногда сердечные аритмии, тремор, головная боль.

С учетом ряда побочных эффектов (особенно тахиаритмии), возникающих при использовании изадрина при бронхиальной астме и связанных с β_1-адреномиметическим действием, были синтезированы препараты с преимущественным влиянием на β_2-адренорецепторы. К ним относятся сальбутамол, тербуталин (бриканил), фенотерол (беротек Н, партусистен) и др. Они отличаются от изадрина менее выраженным влиянием на β_1-адренорецепторы сердца. Кроме того, они эффективны при приеме внутрь и по сравнению с изадрином действуют более продолжительное время (особенно тербуталин). Применяют указанные препараты в качестве бронхолитических средств (ингаляционно, внутрь, парентерально), а также для снижения сократительной активности миометрия.

---

[1] Один из α_2-адреномиметиков группы имидазолиновых производных – тизанидин (сирдалуд) обладает свойствами центрального миорелаксанта. Способность снижать мышечный тонус объясняется его стимулирующим влиянием на пресинаптические α_2-адренорецепторы в спинном мозге, что снижает высвобождение из нервных окончаний возбуждающих аминокислот. Это приводит к торможению спинальных нейронов и угнетению полисинаптических рефлексов. Тизанидин вызывает также умеренный анальгетический эффект. По гипотензивной активности в 10–50 раз уступает клофелину (к которому он близок по химической структуре и фармакологическому спектру). Применяется при спастических состояниях различного генеза.

Имеются вещества, избирательно стимулирующие β_1-адренорецепторы. К ним относится добутамин. Основной эффект – выраженное положительное инотропное действие. Применяют в качестве кардиотонического средства (см. главу 14.1.2).

4.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы (рис. 4.6), препятствуя действию на них медиатора (норадреналина), а также циркулирующих в крови катехоламинов (табл. 4.4). Синтез норадреналина адреноблокаторы не угнетают.

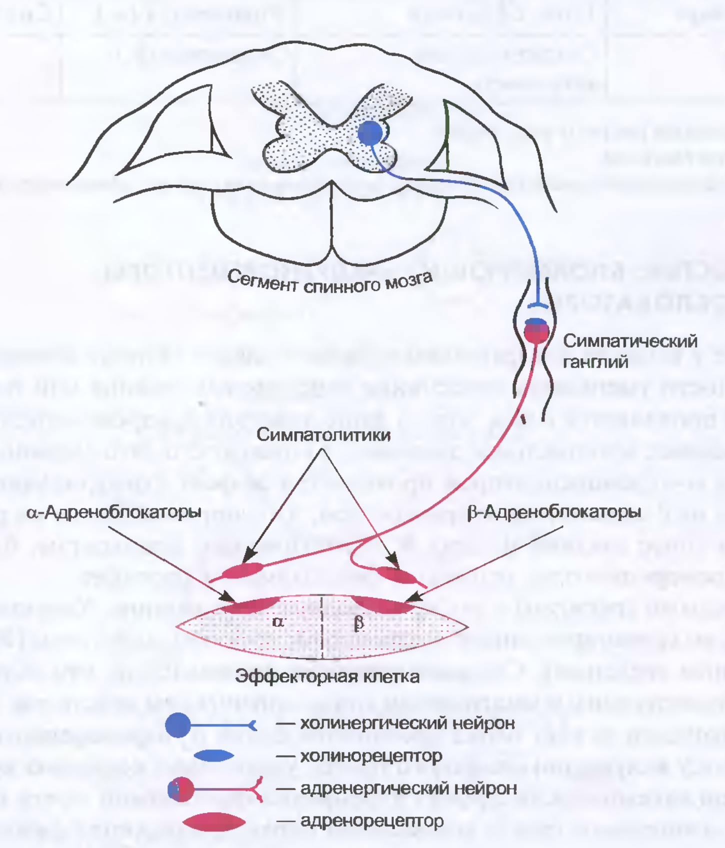


Рис. 4.6. Основная направленность действия адреноблокаторов и симпатолитиков (приведены только постсинаптические адренорецепторы).

Таблица 4.4. Некоторые эффекты средств, влияющих на адренорецепторы[1]

Органы	Параметр	Эффект	
		агонисты	антагонисты
1	2	3	4
Глаз	Тонус радиальной мышцы радужной оболочки	Повышается (мидриаз) (α_1)	
	Внутриглазное давление	Снижается (α_1, α_2)	Снижается[2] (β_2)
Сердце	Ритм, сократимость, автоматизм, проводимость	Повышаются (β_1, β_2)	Снижаются (β_1, β_2)

Продолжение табл.

1	2	3	4
Сосуды	Тонус гладких мышц	В основном повышается (α_1, α_2), иногда снижается (β_2)	Снижается[3] (α_1, α_2)
Трахея, бронхи	Тонус гладких мышц	Снижается (β_2)	Повышается (β_2)
Желудок и кишечник	Моторика и тонус гладких мышц	Снижаются (α_1, α_2, β_1, β_2)	
Желчные пузырь и протоки	Тонус гладких мышц	Снижается (β_2)	
Мочевой пузырь	Тонус сфинктера	Повышается (α_1)	Снижается (α_1)
Миометрий	Сократительная активность	Снижается (β_2)	

[1] В скобках указаны подтипы рецепторов.
[2] Особенно при глаукоме.
[3] Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов включает ряд компонентов (см. главу 14.5).

4.2.1. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ α-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Наличие у веществ α-адреноблокирующего эффекта легко обнаруживается по их способности уменьшать прессорное действие адреналина или извращать его. Последнее проявляется в том, что на фоне действия α-адреноблокаторов адреналин не повышает артериальное давление, а снижает его. Это связано с тем, что на фоне блока α-адренорецепторов проявляется эффект стимулирующего влияния адреналина на β-адренорецепторы сосудов, что сопровождается их расширением (снижается тонус гладких мышц). К синтетическим препаратам, блокирующим α_1- и α_2-адренорецепторы, относятся фентоламин и тропафен.

Фентоламин (регитин) – это производное имидазолина. Характеризуется выраженным, но кратковременным α-адреноблокирующим действием (10–15 мин при внутривенном введении). Снижает артериальное давление, что обусловлено его α-адреноблокирующим и миотропным спазмолитическим действием. Вызывает тахикардию (отчасти за счет блока пресинаптических α_2-адренорецепторов). Повышает моторику желудочно-кишечного тракта, увеличивает секрецию желез желудка.

На гипергликемический эффект адреналина фентоламин почти не влияет. Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо. Выделяются фентоламин и его метаболиты почками.

Тропафен относится к сложным эфирам тропина. Сочетает в себе достаточно высокую α-адреноблокирующую активность и некоторые атропиноподобные свойства, в связи с чем вызывает понижение артериального давления и тахикардию. Тропафен является антагонистом α-адреномиметиков. Отличается довольно продолжительным α-адреноблокирующим действием (измеряется часами) и превосходит в этом отношении фентоламин и дигидрированные алкалоиды спорыньи.

К полусинтетическим препаратам относятся дигидрированные алкалоиды спорыньи – дигидроэрготоксин и дигидроэрготамин.

Дигидрированные алкалоиды спорыньи отличаются от естественных более выраженным α-адреноблокирующим эффектом, отсутствием стимулирующего влияния на миометрий (небеременной матки), меньшим сосудосуживающим действием и более низкой токсичностью.

Химические структуры некоторых α-адреноблокаторов

Полусинтетические средства

Производные лизергиновой кислоты

Дигидроэрготамин

Синтетические средства

Производное тропина

Тропафен

Производное имидазолина

Фентоламина гидрохлорид

Разного химического строения

Празозин

В медицинской практике препараты, блокирующие α_1- и α_2-адренорецепторы, используют сравнительно редко. Наиболее важным эффектом α-адреноблокаторов является расширение периферических сосудов. С этим связано их применение при различных нарушениях периферического кровообращения (эндартериит, болезнь Рейно и др.), в том числе при шоке (геморрагическом, кардиогенном), для которого типичен спазм артериол. Закономерно назначение α-адреноблокаторов при феохромоцитоме[1]. Иногда α-адреноблокаторы применяют при гипертензивных кризах.

[1] Феохромоцитома (опухоль мозгового слоя надпочечника) продуцирует большие количества адреналина, что ведет к значительному повышению артериального давления.

Рассмотренные препараты блокируют как пост-, так и пресинаптические α-адренорецепторы (α_1 и α_2). Следует учитывать, что блок пресинаптических α_2-адренорецепторов нарушает физиологическую ауторегуляцию высвобождения медиатора норадреналина. В результате нарушения отрицательной обратной связи происходит его избыточное высвобождение, способствующее восстановлению адренергической передачи. Последнее объясняет недостаточную стабильность блока постсинаптических α_1-адренорецепторов при использовании антагонистов неизбирательного действия (блокаторов α_1- и α_2-адренорецепторов). Выраженная тахикардия также является результатом повышенного высвобождения норадреналина. С этой точки зрения, для практической медицины более интересны адреноблокаторы, действующие преимущественно на постсинаптические α_1-адренорецепторы. Благодаря функционирующим пресинаптическим α_2-адренорецепторам сохраняется механизм отрицательной обратной связи и, следовательно, повышенного выделения норадреналина не происходит. При этом блок постсинаптических α_1-адренорецепторов становится более длительным. Кроме того, не возникает выраженной тахикардии (рис. 4.7).

К препаратам, обладающим преимущественным влиянием на постсинаптические α_1-адренорецепторы, относится п р а з о з и н. По α_1-адреноблокирующей активности он превосходит фентоламин примерно в 10 раз. Основной эффект празозина – понижение артериального давления. Этот эффект обусловлен снижением тонуса артериальных и в меньшей степени венозных сосудов, уменьшением венозного возврата и работы сердца. Частота сердечных сокращений изменяется

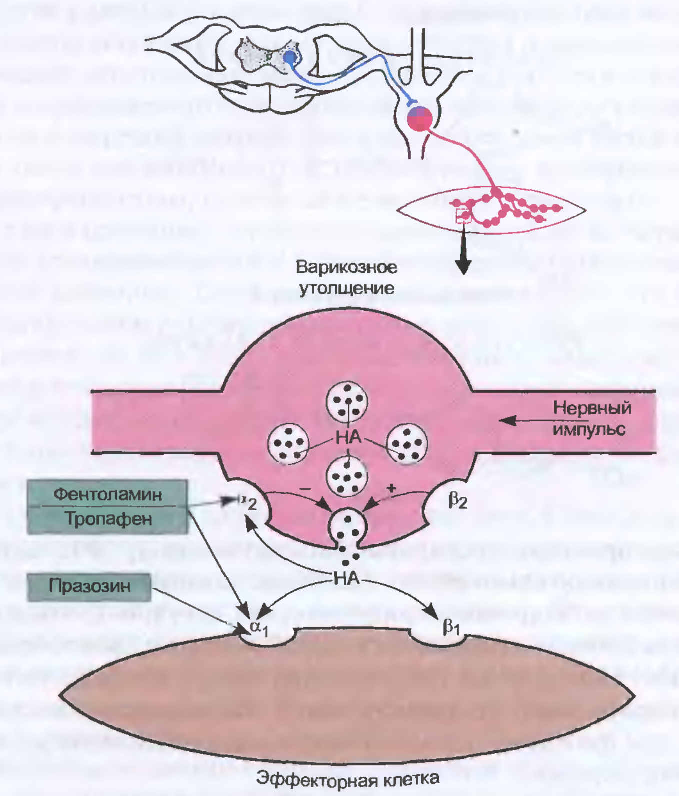


Рис. 4.7. Локализация действия α-адреноблокаторов.
НА – норадреналин; α – α-адренорецепторы; β – β-адренорецепторы.
Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.

мало (возможна небольшая тахикардия). Имеются данные об ингибирующем влиянии празозина на фосфодиэстеразу.

Препарат эффективен при введении внутрь. Действие его наступает через 30–60 мин и сохраняется в течение 6–8 ч.

Применяют празозин в качестве антигипертензивного средства; назначают обычно внутрь.

α_1-Адреноблокаторы (тамсулозин, теразозин, альфузозин и др.) используют также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Преимущественным действием на α_{1A}-адренорецепторы предстательной железы обладает тамсулозин (омник). В отличие от других α_1-адреноблокаторов тамсулозин лишь в незначительной степени влияет на системную гемодинамику.

Известны следующие разновидности α_1-адренорецепторов: α_{1A}, α_{1B} и α_{1D}[1] α_{1A}-Адренорецепторы участвуют в регуляции сокращений гладких мышц предстательной железы, а α_{1B} – сокращений гладких мышц сосудов. Из общего числа α_1-адренорецепторов в предстательной железе человека 70% относится к подтипу α_{1A}. Аффинитет тамсулозина к последним в 7–38 раз больше, чем к α_{1B}-адренорецепторам. Блокада α_{1A}-адренорецепторов снижает тонус гладких мышц предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала. Это приводит к увеличению скорости тока мочи и в целом к улучшению ее оттока из мочевого пузыря.

Тамсулозин принимают внутрь один раз в сутки. Всасывается почти полностью. Метаболизируется в печени. Выделяются препарат и метаболиты почками (лишь 10% в неизмененном виде). $t_{1/2}$ = 12–19 ч. Из побочных эффектов возможны головокружение, нарушение эякуляции, головная боль, сердцебиение и др.

Из числа α_1-адреноблокаторов для лечения гиперплазии предстательной железы с успехом используется доксазозин (кардура, тонокардин), действующий более продолжительно, чем другие препараты этой группы. Общая длительность действия доксазозина может превышать 36 ч. Избирательностью действия на отдельные подтипы α_1-адренорецепторов не обладает.

4.2.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Широко применяемым β-адреноблокатором является анаприлин (пропранолола гидрохлорид, индерал, обзидан). Он блокирует β_1- и β_2-адренорецепторы (сердца и сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта и др.).

Блокируя β-адренорецепторы сердца, анаприлин вызывает брадикардию и уменьшает силу сердечных сокращений, в связи с чем сердечный выброс снижается. Препарат угнетает атриовентрикулярную проводимость, снижает автоматизм миокарда.

Артериальное давление при введении анаприлина понижается, особенно при длительном введении. Это связано в определенной степени с уменьшением сердечного выброса. Общее периферическое сопротивление вначале обычно имеет тенденцию к повышению, а затем понижается. Гипотензивный эффект анаприлина обусловлен также уменьшением продукции ренина. На фоне введения анаприлина прессорное действие адреналина становится сходным с таковым норадреналина, так как устраняется заключительная фаза (снижение артериального давления), связанная с возбуждением β_2-адренорецепторов сосудов.

---

[1] α_{1D}-Адренорецепторы обнаружены в ряде тканей: в предстательной железе, аорте, коре головного мозга, гиппокампе. Функция их не выяснена. Не исключено, что этот подтип рецепторов может быть одной из «мишеней» для действия тамсузолина, обладающего к ним значительным сродством.

Анаприлин повышает тонус бронхов и может провоцировать бронхоспазм (результат блока β_2-адренорецепторов бронхов). Является антагонистом адреналина в отношении его гипергликемического и липолитического действия.

Анаприлин практически полностью всасывается из пищеварительного тракта. Значительная часть его метаболизируется в печени, 90–95% связывается с белками плазмы; $t_{1/2}$ примерно соответствует 4 ч. Анаприлин и его метаболиты выделяются почками.

Применяют анаприлин при лечении стенокардии (блок β-адренорецепторов приводит к уменьшению работы сердца, что снижает его потребность в кислороде), гипертонической болезни (длительное введение препарата сопровождается постепенным и стойким снижением артериального давления). Показан анаприлин при суправентрикулярных аритмиях, например при мерцательной аритмии предсердий (в результате угнетения β_1-адренорецепторов анаприлин снижает автоматизм и увеличивает время проведения возбуждения от предсердий к желудочкам). Анаприлин используют для устранения тахикардии различной этиологии (при митральном стенозе, тиреотоксикозе), а также аритмии, вызванной адреномиметиками или гликозидами наперстянки.

Возможные побочные эффекты: сердечная недостаточность, сердечный блок, повышение тонуса периферических сосудов, бронхоспазм. С осторожностью назначают анаприлин больным сахарным диабетом, так как он пролонгирует лекарственную гипогликемию.

Химические структуры некоторых β- и α, β-адреноблокаторов

β-Адреноблокаторы

Анаприлин · HCl

Метопролол · $C_4H_5O_6$

Талинолол

α,β-Адреноблокатор

Лабеталол

К блокаторам β_1- и β_2-адренорецепторов относятся также окспренолол (тразикор) и ряд других препаратов.

Синтезированы соединения, блокирующие преимущественно β_1-адренорецепторы. Одно из них – метопролол (корвитол, эгилок). На β_2-адренорецепторы бронхов, сосудов он оказывает незначительное влияние.

Всасывается метопролол из кишечника хорошо, но при прохождении через печень значительная его часть разрушается. Максимальный эффект развивается примерно через 1,5 ч и сохраняется около 5–6 ч. Выделяется метопролол почками, в основном в виде метаболитов.

Применяют его внутрь при артериальной гипертензии, сердечной аритмии, стенокардии. Из побочных эффектов отмечаются головная боль, утомляемость, нарушение сна. При бронхиальной астме метопролол может несколько повышать тонус бронхов.

Преимущественно на β_1-адренорецепторы действуют также талинолол (корданум), атенолол (тенормин) и бисопролол (конкор). По продолжительности блока β_1-адренорецепторов приведенные препараты располагаются в следующем порядке: бисопролол ($t_{1/2}$ = 10–12 ч) > атенолол ($t_{1/2}$ = 6–9 ч) > талинолол ($t_{1/2}$ = 6,6 ч) > метопролол ($t_{1/2}$ = 3–3,5 ч). Таким образом, наиболее длительный эффект (24 ч) вызывает бисопролол. Его принимают 1 раз в сутки, а другие препараты – 2–3 раза. Основные свойства этих препаратов, показания к применению и побочные эффекты аналогичны таковым для метопролола.

К β_1-адреноблокаторам относится и небиволол (небилет), обладающий также сосудорасширяющим свойством. Применяется при артериальной гипертензии.

Важную роль играют β-адреноблокаторы при лечении открытоугольной формы глаукомы[1]. При местном их применении уменьшается продукция внутриглазной жидкости, что сопровождается снижением внутриглазного давления.

4.2.3. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ α- И β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α-, β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Препаратом, блокирующим оба типа адренорецепторов (β_1, β_2, α_1), является лабеталол (трандат). Он снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Хорошо всасывается при энтеральном введении. Значительная часть лабеталола разрушается при первом прохождении через печень. Действует препарат в течение 8–10 ч. Выделяется почками (главным образом в виде метаболитов). Применяют лабеталол в качестве антигипертензивного средства.

К адреноблокаторам смешанного типа действия относится карведилол (дилатренд). Он является антагонистом β- и α_1-адренорецепторов. Блокирующее влияние на β-адренорецепторы в 10–100 раз больше, чем на α_1-адренорецепторы (у лабеталола – в 1,5–3 раза). Кроме того, препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью.

---

[1] Средства, применяемые для снижения внутриглазного давления при глаукоме, представлены 3 основными группами:

I. *Увеличивающие отток внутриглазной жидкости* (холиномиметики – пилокарпин, карбахолин; антихолинэстеразные средства – прозерин, физостигмин, армин; простаноид – латанопрост; осмотические диуретики – маннит).

II. *Уменьшающие продукцию внутриглазной жидкости* (β-адреноблокаторы – тимолол, левобунолол и др.; ингибиторы карбоангидразы – диакарб, дорзоламид).

III. *Смешанного действия* (I + II; адреномиметики – адреналин, дипивефрин, клофелин).

Сосудорасширяющий эффект карведилола связан со снижением общего периферического сопротивления сосудов. Продукция ренина подавляется. Уменьшается пред- и постнагрузка на сердце. Показано также, что препарат препятствует гипертрофии левого желудочка.

Принимается внутрь, всасывается хорошо. Биодоступность 25–30%. Продолжительность гипотензивного действия превышает 15 ч, т. е. значительно больше, чем у лабеталола.

Применяется карведилол при артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Из побочных эффектов отмечаются головокружение, головная боль, бронхоспазм, утомляемость, кожные реакции и др.

4.3. СРЕДСТВА ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

4.3.1. СИМПАТОМИМЕТИКИ (АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ)

К симпатомиметикам (адреномиметикам непрямого действия), опосредованно стимулирующим α- и β-адренорецепторы, относится эфедрин – алкалоид, содержащийся в различных видах растения *Ephedra*. Эфедрин, получаемый из растительного сырья, является левовращающим изомером. Синтетический препарат представляет собой рацемат, уступающий по активности L-эфедрину.

Эфедрин имеет следующую направленность действия (см. рис. 4.4). Во-первых, действуя пресинаптически на варикозные утолщения адренергических волокон, он способствует высвобождению медиатора (норадреналина). Во-вторых, оказывает более слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы. Имеются данные о способности эфедрина угнетать нейрональный захват норадреналина.

По основным эффектам эфедрин аналогичен адреналину. Он стимулирует деятельность сердца, повышает артериальное давление, вызывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя на аккомодацию и внутриглазное давление), повышает тонус скелетных мышц, вызывает гипергликемию.

От адреналина отличается постепенно развивающимся и более длительным (по влиянию на артериальное давление – в 7–10 раз) действием.

По активности эфедрин значительно уступает адреналину (для одинакового по величине прессорного эффекта доза эфедрина должна быть в 50–100 раз больше, чем адреналина).

При повторном введении эфедрина с небольшим интервалом (10–30 мин) его прессорное действие быстро снижается – возникает тахифилаксия. Она обусловлена прогрессирующим уменьшением запасов норадреналина в варикозных утолщениях (поскольку эфедрин усиливает выделение из них норадреналина).

У эфедрина выражено стимулирующее влияние на ЦНС. В этом отношении он превосходит адреналин, но уступает фенамину.

Существенным отличием эфедрина является его эффективность при приеме внутрь. Он устойчив к действию МАО. В печени частично дезаминируется (за счет других ферментов). Значительная часть эфедрина (примерно 40%) выводится почками в неизмененном виде.

Применяют эфедрин чаще в качестве бронхолитика, иногда – для повышения артериального давления. Он эффективен при насморке (местное сужение сосудов уменьшает секрецию слизистой оболочки полости носа). Может быть назна-

чен при атриовентрикулярном блоке; применяется также в офтальмологии для расширения зрачка. Стимулирующее влияние эфедрина на ЦНС иногда используется при нарколепсии.

4.3.2. СИМПАТОЛИТИКИ (СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ С ОКОНЧАНИЙ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ВОЛОКОН)

Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне варикозных утолщений адренергических волокон, т.е. действуют пресинаптически (см. рис. 4. 6). На адренорецепторы не влияют. На фоне этих веществ эффект адреномиметиков прямого действия не только не снижается, но даже увеличивается. Таким образом, симпатолитики и адреноблокаторы оказывают блокирующее влияние на разные этапы адренергической передачи нервных импульсов.

К симпатолитикам относятся октадин, резерпин, орнид и др. Воздействуя на варикозные утолщения адренергических нервных волокон, эти вещества уменьшают количество медиатора норадреналина, выделяющегося в ответ на нервные импульсы. Адреномиметики непрямого действия (тирамин, эфедрин, фенамин) на их фоне действуют слабее, чем обычно. Следует учитывать, что механизм действия разных симпатолитиков неодинаков. К числу активных симпатолитиков относится производное гуанидина — октадин (гуанетидина сульфат, см. структуру). Его способность угнетать передачу возбуждения с адренергических нервов на эффектор объясняется следующими причинами. Первоначально, когда содержание норадреналина в варикозных утолщениях не уменьшено, это можно отнести за счет блокирующего воздействия препарата на пресинаптическую мембрану и нарушения процесса высвобождения медиатора. Постепенно под влиянием октадина содержание норадреналина в варикозных утолщениях уменьшается. Связывают это с тем, что октадин препятствует обратному захвату норадреналина варикозными утолщениями, так как сам подвергается нейрональному захвату за счет тех же транспортных систем, что и норадреналин. В интранейрональных депо октадин замещает норадреналин. Возможны также угнетающее влияние октадина на мембрану везикул и нарушение процесса депонирования норадреналина. Все это приводит к тому, что находящийся в цитоплазме свободный норадреналин в значительной степени инактивируется МАО (интранейронально), а также частично выделяется из варикозных утолщений в неизмененном виде. В итоге на фоне накопления в варикозных утолщениях октадина содержание в них норадреналина значительно уменьшается. Поэтому в ответ на стимулы количество выделяющегося в синаптическую щель медиатора падает, следствием чего является снижение реакции эффектора. Отмечено уменьшение содержания норадреналина в сердце, сосудах и других органах и тканях.

Он мало влияет на уровень катехоламинов в ЦНС (плохо проникает через гематоэнцефалический барьер) и мозговом слое надпочечников.

Основным эффектом октадина является постепенно развивающееся (в течение нескольких дней) стойкое снижение артериального давления. Обусловлено это уменьшением сердечного выброса, возникновением брадикардии, угнетением прессорных рефлексов. При длительном применении октадина снижается и общее периферическое сопротивление сосудов.

Гипотензии может предшествовать непродолжительное (от нескольких минут до 1 ч и более) повышение артериального давления, обусловленное выделением из адренергических окончаний норадреналина, что приводит к увеличению сердечного выброса и сужению сосудов.

Химические структуры симпатолитиков

$N-CH_2-CH_2-NH-C(=NH)NH_2 \cdot \frac{1}{2} H_2SO_4$

Октадин

Резерпин

Октадин оказывает влияние на глаз, которое проявляется небольшим сужением зрачка и снижением внутриглазного давления. Последнее, очевидно, является результатом улучшения оттока внутриглазной жидкости из передней камеры глаза и снижения ее продукции.

В связи с блокирующим влиянием октадина на адренергическую иннервацию моторика желудочно-кишечного тракта возрастает. При введении октадина отмечается незначительное угнетение нервно-мышечной передачи.

Вводят октадин внутрь; при этом всасывается до 50% вещества. Через гематоэнцефалический барьер препарат проникает плохо. Биотрансформация вещества происходит в печени. Неизмененный октадин и его метаболиты выделяются в основном почками.

Выраженными симпатолитическими свойствами обладает резерпин – алкалоид растения рода раувольфия (*Rauwolfia serpentina Benth* и др.). Он является производным индола (см. структуру).

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах, что приводит к снижению его содержания в варикозных утолщениях. Основная часть накапливающегося в цитоплазме варикозного утолщения свободного норадреналина дезаминируется, так как резерпин (как и октадин) не угнетает МАО. Небольшая часть норадреналина выделяется из окончаний в неизмененном виде. На его нейрональный захват резерпин, по-видимому, не влияет. Препарат уменьшает содержание норадреналина в сердце, сосудах, мозговом слое надпочечников и других органах. Снижение уровня катехоламинов (и серотонина) отмечается и в ЦНС. Вследствие этого резерпин угнетает ЦНС. Он оказывает успокаивающее (седативное) и слабое антипсихотическое действие, в связи с чем его относят также к группе антипсихотических средств (см. главу 11; 11.1). Резерпин способствует развитию сна. Подавляет интероцептивные рефлексы. Усиливает действие снотворных наркотического типа и средств для наркоза. Несколько угнетает дыхание, снижает температуру тела.

В качестве антипсихотического средства резерпин в настоящее время почти не применяется; практическое значение имеет гипотензивный эффект, обусловленный его периферическим (симпатолическим) действием.

Артериальное давление при введении резерпина снижается постепенно (максимальный эффект наблюдается через несколько дней). Гипотензия при длитель-

ном введении резерпина связана со снижением сердечного выброса, а также с уменьшением общего периферического сопротивления сосудов и угнетением прессорных рефлексов. Ганглиоблокирующими и адреноблокирующими свойствами резерпин не обладает. Влияние его на вазомоторные центры большинство авторов отрицают, так как в эксперименте резерпин не снижает эфферентную импульсацию в преганглионарных волокнах адренергической (симпатической) иннервации.

Угнетение резерпином адренергической иннервации приводит к преобладанию холинергических эффектов. Это проявляется брадикардией, повышением секреторной и двигательной активности желудочно-кишечного тракта, миозом.

К симпатолитикам относится также моно-четвертичное аммониевое соединение орнид (бретилий). Он отличается по механизму действия от октадина и резерпина. В основном блокирует пресинаптическую мембрану, нарушая высвобождение медиатора. Орнид ингибирует МАО. Кроме того, он угнетает обратный захват норадреналина. При непродолжительном применении орнида содержание норадреналина в варикозных утолщениях адренергических волокон может не изменяться, при длительном применении снижается. Длительность действия значительно меньше, чем у октадина и резерпина (5–8 ч).

Применяют октадин и резерпин главным образом при лечении гипертонической болезни (см. главу 14; 14.4). Октадин как гипотензивное средство более эффективен, чем резерпин. Иногда октадин назначают при глаукоме. Привыкание к октадину и резерпину развивается очень медленно, что является преимуществом этих препаратов перед другими, так как их применяют обычно в течение длительного времени.

Орнид в качестве гипотензивного средства не используют, так как из пищеварительного тракта он всасывается плохо и к нему быстро развивается привыкание. В некоторых случаях его назначают при аритмиях сердца (глава 14; 14. 2).

Побочные эффекты при использовании октадина и резерпина проявляются увеличением моторики кишечника (относительно часто возникает диарея) и секреции пищеварительных желез (особенно желудка), брадикардией; некоторые больные отмечают боли в области околоушной железы, набухание слизистой оболочки полости носа; обычно наблюдается задержка жидкости в организме. Ортостатический коллапс может возникнуть при применении октадина (но значительно реже, чем при назначении ганглиоблокаторов) и практически не наблюдается при использовании резерпина для лечения гипертонической болезни (иногда он возникал при лечении больных с психическими заболеваниями большими дозами препарата).

При применении резерпина возможны побочные эффекты, связанные с влиянием препарата на ЦНС: сонливость, общая слабость. При длительном применении вещества в больших дозах могут возникать депрессивные состояния, редко – экстрапирамидные расстройства. Повышение аппетита также имеет центральный генез.

Увеличение на фоне действия симпатолитиков секреции пищеварительных желез, а также брадикардию можно устранить препаратами группы атропина. Стимулирующее влияние на моторику кишечника иногда нивелируют сочетанием с ганглиоблокаторами, которые снижают моторику желудочно-кишечного тракта. Антагонистами резерпина в отношении его угнетающего влияния на ЦНС являются ингибиторы МАО (ниаламид), восстанавливающие баланс катехоламинов и серотонина в тканях мозга[1]. При экстрапирамидных расстройствах назначают средства, эффективные при лечении паркинсонизма (например, циклодол).

[1] Назначают после прекращения приема резерпина.

Противопоказаны симпатолитики при тяжелых органических сердечно-сосудистых заболеваниях, выраженной недостаточности функции почек, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Октадин не рекомендуют вводить при феохромоцитоме.

За последние годы применение симпатолитиков при артериальной гипертензии значительно сократилось, что связано с появлением новых, более совершенных гипотензивных средств.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
	Адреномиметики	
Адреналина гидрохлорид – *Adrenalini hydrochloridum*	Под кожу и внутримышечно 0,0003–0,00075 г; в конъюнктивальную полость 1–2 капли 1–2% раствора	Ампулы по 1 мл 0,1% раствора; флаконы по 10 мл 0,1% раствора (для наружного применения)
Норадреналина гидротартрат – *Noradrenalini hydrotartras*	Внутривенно капельно 2–4 мл 0,2% раствора (0,004–0,008 г) в 1 л 5% раствора	Ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Мезатон – *Mesatonum*	Внутрь 0,01–0,025 г; под кожу и в мышцу 0,003–0,005 г; в вену 0,001–0,003 г; в полость носа 2–3 капли 0,25–0,5% раствора; в конъюнктивальную полость 2–3 капли 1–2% раствора	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Нафтизин – *Naphthyzinum*	В полость носа 1–2 капли 0,05–0,1% раствора	Флаконы по 5, 10 и 20 мл 0,05% и 0,1% раствора
Изадрин – *Isadrinum*	Ингаляционно 0,1–0,2 мл 0,5–1% раствора; под язык 0,005 г	Порошок; флаконы по 25 и 100 мл 0,5% и 1% раствора; таблетки по 0,005 г
Сальбутамол – *Salbutamolum*	Внутрь 0,002 г; ингаляционно 0,0001 г	Таблетки по 0,002 г; аэрозоль для ингаляции (1 ингаляция – 0,0001 г); флаконы с 0,5% раствором (для респиратора)
	Симпатомиметики	
Эфедрина гидрохлорид – *Ephedrini hydrochloridum*	Внутрь, под кожу, внутримышечно и внутривенно 0,025 г; в полость носа 2–3% раствор (2–4 капли)	Порошок; таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 5% раствора; флаконы по 10 мл 2% и 3% раствора
	Адреноблокаторы	
Фентоламин – *Phentolaminum*	Внутрь 0,05 г	Порошок; таблетки по 0,025 г
Тропафен – *Tropaphenum*	Под кожу и внутримышечно 0,01–0,02 г; в вену 0,01 г	Порошок; ампулы, содержащие 0,02 г препарата (растворяют перед употреблением)
Дигидроэрготоксин – *Dihydroergotoxinum*	Внутрь 5–40 капель 0,1% раствора	Флаконы по 10 мл 0,1% раствора
Празозин – *Prazosinum*	Внутрь 0,0005–0,002 г	Таблетки по 0,001; 0,002 и 0,005 г

Продолжение табл.

1	2	3
Анаприлин – *Anaprilinum*	Внутрь 0,01–0,04 г; внутривенно 0,001 г	Таблетки по 0,01 и 0,004 г; ампулы по 1 и 5 мл 0,1% раствора
Метопролол – *Metoprolol*	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки по 0,05 и 0,1 г
Талинолол – *Talinololum*	Внутрь 0,05–0,1 г	Драже по 0,05 г
Атенолол – *Atenolol*	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки по 0,1 г
Лабеталол – *Labetalol*	Внутрь 0,1 г; внутривенно 5–0,2 г	Таблетки по 0,1 и 0,2 г; ампулы по 5 мл 1% раствора
Симпатолитики		
Резерпин – *Reserpine*	Внутрь 0,00005–0,0001 г	Порошок; таблетки по 0,0001 и 0,00025 г

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (главы 5–12)

Известно значительное число веществ, с помощью которых можно управлять многими функциями ЦНС. К ним относятся разнообразные химические соединения, влияющие на психическое состояние и эмоции, уменьшающие восприятие болевых ощущений, способствующие развитию сна, вызывающие наркоз и др.

Основой действия большинства нейротропных средств на ЦНС является их способность изменять процесс межнейронной (синаптической) передачи возбуждения. В зависимости от направленности возникающих при этом эффектов различают вещества угнетающего и стимулирующего типа. В свою очередь каждую из этих групп можно подразделить на вещества общего и избирательного действия (табл.).

Отличительным свойством веществ общего действия является отсутствие у них избирательного влияния на определенные центры или функции. Они вмешиваются в деятельность ЦНС практически на всех ее уровнях. Типичным примером подобных веществ являются средства для наркоза. Они оказывают выраженное угнетающее влияние на передачу возбуждения в центральных звеньях рефлексов,

Таблица. Вещества, влияющие на центральную нервную систему

Группа веществ	Угнетающего типа действия	Стимулирующего типа действия
Общего действия	Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные средства (наркотического типа)	Аналептики
	Антидепрессанты	Антидепрессанты
Избирательного (преимущественного) действия	Болеутоляющие средства (анальгетики) Противоэпилептические средства Антипсихотические средства Анксиолитики Седативные средства	Психостимуляторы

замыкающихся в головном, спинном и продолговатом мозге. Это приводит к выключению сознания, подавлению чувствительности и большинства рефлексов.

Вещества с так называемым избирательным действием влияют преимущественно на определенные центры или на функциональные системы, не нарушая деятельность ЦНС в целом. К таким препаратам относятся болеутоляющие (например, опиоиды), противопаркинсонические средства, анксиолитики и др. Указанные группы веществ отличаются разной степенью избирательности действия на определенные центры и функции ЦНС.

Нейротропные средства могут влиять на различные этапы синаптической передачи (в возбуждающих и тормозных синапсах), в частности на:

1) синтез медиатора;
2) депонирование медиатора;
3) процесс высвобождения медиатора из нервных окончаний;
4) взаимодействие медиатора с рецепторами постсинаптической и пресинаптической мембран;
5) нейрональный захват медиатора или его метаболитов;
6) экстранейрональный захват медиатора;
7) энзиматические превращения медиатора.

Основой избирательности действия большинства нейротропных веществ является их специфическое взаимодействие с определенными системами медиаторов/модуляторов. Чаще всего они выступают в роли агонистов или антагонистов тех или иных типов рецепторов. Кроме того, ряд препаратов действуют опосредованно, через эндогенные лиганды, влияя на их метаболизм, высвобождение и захват.

Важное место занимают нейротропные вещества, которые воздействуют на адренергическую систему. В ЦНС большое скопление норадренергических нейронов находится в голубом пятне (*locus coeruleus*) серого вещества моста. Отсюда аксоны нейронов проецируются в кору головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок, продолговатый и спинной мозг. Как известно, с адренергической системой связаны преимущественно стимулирующие влияния на функции ЦНС. На эту систему влияют некоторые психостимуляторы (сиднокарб), анорексигенные средства (фепранон), препараты, применяемые при артериальной гипертензии (клофелин). Трициклические антидепрессанты (имизин и др.) угнетают обратный нейрональный захват норадреналина. Опосредуются эффекты указанных групп веществ в основном через α- и β-адренорецепторы.

Многие группы фармакологических веществ действуют на дофаминергическую систему, которая включает нигростриатные, мезолимбические и тубероинфундибулярные пути. От состояния дофаминергической системы зависят центральная регуляция двигательной активности, поведенческие и психические функции, продукция ряда гипофизарных гормонов (секреция пролактина, гормона роста), функция центра рвоты. Регуляция дофаминергической системы осуществляется через разные типы дофаминовых (D) пост- и пресинаптических рецепторов. Стимуляция пресинаптических дофаминовых рецепторов уменьшает синтез и высвобождение из нервных окончаний дофамина.

Выделяют 2 группы дофаминовых рецепторов: группа D_1-рецепторов (подгруппы D_1 и D_5) в основном вызывает постсинаптическое торможение. Они связаны с G_s-белками. Стимулируют аденилатциклазу, повышая содержание цАМФ. Группа D_2-рецепторов (подгруппы D_2, D_3 и D_4) вызывает пре- и постсинаптическое торможение. Эти рецепторы связаны с $G_{i/o}$-белками. Ингибируют аденилатциклазу. Кроме того, они активируют K^+-каналы и оказывают угнетающее действие на Ca^{2+}-каналы. Из применяемых лекарственных средств известны как блокато-

ры дофаминовых рецепторов (например, антипсихотические и некоторые противорвотные средства), так и вещества, активирующие дофаминергическую систему (ряд противопаркинсонических средств; дофаминомиметик бромокриптин, угнетающий при акромегалии[1] продукцию гормона роста и пролактина).

Важное место в ряду медиаторов/модуляторов ЦНС принадлежит серотонину (5-гидрокситриптамин; 5-НТ). В верхней части продолговатого мозга и в мосте находится обширное скопление серотонинергических нейронов. Эти образования называются ядрами шва (*nucleus raphes*). Их нейроны проецируются как краниально (кора, гиппокамп, лимбическая система, гипоталамус), так и каудально (продолговатый и спинной мозг). Наиболее высоко содержание серотониновых рецепторов в гиппокампе, стриатуме и фронтальной коре. Возбуждение пресинаптических рецепторов уменьшает высвобождение серотонина и некоторых других медиаторов из нервных окончаний. Что касается постсинаптических рецепторов, то их стимуляция может сопровождаться как возбуждением, так и торможением.

ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ЗАКУСОВ (1903–1986).
Известный советский фармаколог. Один из авторов теории синаптического действия веществ на центральную нервную систему.

Выделен ряд подтипов серотониновых рецепторов с дополнительными подразделениями для отдельных подтипов (5-HT_{1A-D}, 5-HT_{2A-C} и т.д.).

5-HT_1-рецепторы локализуются пре- и постсинаптически. Так, стимуляция 5-HT_{1A}-рецепторов вызывает постсинаптическое торможение. С функцией 5-HT_{1D}-рецепторов связывают пресинаптическое торможение. Передача постсинаптического возбуждения связана с рецепторами 5-HT_{1C}, 5-HT_2, 5-HT_3 и 5-HT_4.

Функция серотонинергической системы довольно разнообразна. Это регуляция циклов сна и бодрствования, психических функций, настроения, памяти, аппетита, возбудимости мотонейронов, регуляция проведения сенсорных стимулов (в том числе болевых), центральная терморегуляция, влияние на продукцию ряда гипоталамических факторов и гипофизарных гормонов.

Известны препараты, которые влияют на серотонинергическую систему. Так, агонист 5-HT_{1A}-рецепторов буспирон используется в качестве анксиолитического средства. Антагонист 5-HT_3-рецепторов ондансетрон является активным противорвотным средством. Антидепрессант флуоксетин избирательно блокирует обратный нейрональный захват серотонина, увеличивая его концентрацию в синаптической щели.

Важным медиатором, участвующим в межнейронной передаче возбуждения, является ацетилхолин. Он взаимодействует с м- и н-холинорецепторами, расположенными в различных отделах головного мозга и ствола мозга. Локализуются

[1] В норме бромокриптин (как и дофамин) повышает продукцию гормона роста.

холинорецепторы как пост-, так и пресинаптически. Обычно ацетилхолин выполняет функцию возбуждающего медиатора. В отдельных случаях возникает тормозной эффект. Возбуждение пресинаптических м-холинорецепторов снижает высвобождение ацетилхолина. Функция холинорецепторов в ЦНС недостаточно ясна (особенно н-холинорецепторов). Известно, что холинергические процессы участвуют в контроле психических и моторных функций, в реакции пробуждения, в обучении. В медицинской практике центральные холиноблокаторы используют при паркинсонизме (циклодол). В последние годы пристальное внимание привлекли вещества, активирующие центральные холинергические процессы (например, антихолинэстеразные препараты, легко проникающие через гематоэнцефалический барьер, в том числе физостигмин). Это обусловлено тем, что в ряде случаев они оказывают благоприятное действие при болезни Альцгеймера (пресенильная деменция), при которой снижено содержание в головном мозге холинергических нейронов. М- и н-холинорецепторы, локализованные в ЦНС, имеют также значение в регуляции проведения ноцицептивных (болевых) стимулов.

Все большее внимание привлекает возможность фармакологической регуляции синаптических процессов, осуществляемых при участии аминокислот. К медиаторам относят ГАМК, глицин, глутамат. Кроме того, предполагают, что и ряд других аминокислот могут быть нейромедиаторами или нейромодуляторами (L-аспартат, β-аланин и др.). Более детально изучена физиологическая роль ГАМК. Известно, что она является тормозным медиатором, который взаимодействует со следующими типами рецепторов: $ГАМК_А$, $ГАМК_В$ и $ГАМК_С$. Действие ГАМК и других агонистов на $ГАМК_А$-рецепторы (пре- и постсинаптические) устраняется их антагонистом бикукуллином. В отношении $ГАМК_В$-рецепторов бикукуллин неэффективен.

С постсинаптическим $ГАМК_А$-рецептором в единый макрорецепторный комплекс связаны бензодиазепиновый рецептор, а также участки, с которыми взаимодействуют барбитураты и пикротоксин. $ГАМК_А$-рецептор регулирует проницаемость ионофоров для ионов хлора. При действии ГАМК на постсинаптические рецепторы происходит повышение хлорной проницаемости, возникают гиперполяризация и соответственно тормозной эффект. Возбуждение соответствующими агонистами аллостерических бензодиазепиновых или барбитуратных рецепторов повышает тормозной эффект ГАМК (повышается аффинитет последней к $ГАМК_А$-рецепторам). По такому принципу действуют анксиолитики бензодиазепинового ряда и снотворные средства, являющиеся производными барбитуровой кислоты. При действии ГАМК на пресинаптические $ГАМК_А$-рецепторы ионы хлора выходят из окончаний и развивается деполяризация, которая угнетает передачу с первичных афферентов на интернейроны.

Через систему ГАМК опосредованы эффекты и некоторых противоэпилептических средств (фенобарбитал, натрия вальпроат). Один из агонистов $ГАМК_А$-рецепторов (THIP) вызывает анальгетический эффект.

С помощью фармакологических веществ можно также влиять на синтез и биотрансформацию, нейрональный и глиальный захват ГАМК, изменяя ее содержание в ЦНС.

$ГАМК_В$-рецепторы изучены менее детально. Расположены они на пост- и пресинаптической мембранах. Имеются данные о том, что посредством G-белка $ГАМК_В$-рецепторы связаны с аденилатциклазой. Стимуляция этого подтипа рецепторов приводит к повышению содержания цАМФ, что уменьшает проницаемость ионных каналов для Ca^{2+}. Воздействие ГАМК на пост- и пресинаптические $ГАМК_В$-рецепторы сопровождается тормозным эффектом, но механизм его не выяснен.

Из агонистов ГАМК$_B$-рецепторов нашел применение препарат баклофен. Он используется для снижения повышенного тонуса скелетных мышц и обладает некоторой болеутоляющей активностью. Синтезированы антагонисты ГАМК$_B$-рецепторов (факлофен, 2-оксисаклофен), которые используются только в экспериментальной медицине.

К числу тормозных медиаторов относится также глицин, который в наибольшем количестве содержится в сером веществе спинного мозга. Аналогично ГАМК он увеличивает проницаемость ионофоров для ионов хлора, вызывает гиперполяризацию, что сопровождается тормозным эффектом. Глициновые рецепторы блокируются стрихнином, чем, собственно, и объясняется механизм его судорожного действия. Высвобождение глицина из нервных окончаний блокируется столбнячным токсином. Подобно глицину действует и β-аланин, но его эффект не устраняется стрихнином.

Возбуждающие эндогенные аминокислоты L-глутамат и, возможно, L-аспартат также рассматриваются в числе нейромедиаторов или нейромодуляторов. Аналогичное действие оказывает синтетическое соединение N-метил-D-аспартат (NMDA).

Глутамат, взаимодействуя с глутаматными рецепторами, увеличивает проницаемость мембраны для ионов натрия, вызывает деполяризацию и возбуждающий эффект. Медиаторная функция глутамата показана для гиппокампа, обонятельного тракта, кортикостриарных путей. Рецепторы возбуждающих аминокислот гетерогенны. Выделяют 3 подтипа ионотропных рецепторов: NMDA, каинатные[1] и АМРА-рецепторы. Имеются также метаботропные глутаматные рецепторы.

В последние годы большое внимание привлекли NMDA-рецепторы. Это связано с тем, что их блокирование (например, дизоцилпином, ранее известным как вещество МК-801) предупреждает в эксперименте дегенерацию нейронов головного мозга при ишемии, что в перспективе может иметь важное практическое приложение (при ишемии мозга, инсультах). Кроме того, установлено, что так называемый диссоциативный анестетик кетамин является антагонистом NMDA-рецепторов. Противопаркинсонический препарат мидантан также блокирует эти рецепторы. Дальнейшее исследование возможностей фармакологической регуляции медиаторного действия возбуждающих аминокислот представляет несомненный интерес для изыскания противоэпилептических средств, психотропных препаратов, веществ, улучшающих память.

Важной группой медиаторов/модуляторов являются пептиды. К настоящему времени из тканей организма выделено несколько десятков пептидов, функции которых широко изучаются. Образуются биологически активные нейропептиды из предшественников, которые находятся в телах нейронов, где происходит их протеолиз. Активные метаболиты путем аксонального транспорта поступают к окончаниям нейронов, где и функционируют в качестве нейромедиаторов, комедиаторов или нейромодуляторов.

Каждый из пептидов взаимодействует со специфическими рецепторами, которые могут иметь довольно широкую локализацию (в центральной и периферической нервной системе, в тканях периферических органов). Ряд пептидов одновременно выполняет роль и гормонов, и нейромедиаторов (например, окситоцин). Наиболее детально изучена группа опиоидных пептидов — лейэнкефалин, метэнкефалин, β-эндорфин, динорфины, эндоморфины. Показано, что они специфи-

---

[1] Агонистом каинатных рецепторов является каиновая кислота (аминокислота, выделенная из морских водорослей). В больших концентрациях обладает нейротоксическим эффектом, разрушая тела нейронов, имеющих глутаматные рецепторы.

чески взаимодействуют с разными подтипами опиоидных рецепторов (μ-, δ-, κ-рецепторами). Взаимодействие агонистов с каждым подтипом опиоидных рецепторов сопровождается определенными эффектами (см. главу 8; 8.1). Известно, что к числу опиоидов экзогенного происхождения относятся опиоидные анальгетики. Синтезированы и антагонисты опиоидных рецепторов (например, налоксон).

Предполагается, что роль нейромодуляторов выполняют также пурины – пуриновые нуклеотиды (АДФ, АМФ) и аденозин. Как уже отмечалось, имеются специальные пуриновые рецепторы (пост- и пресинаптические), которые подразделяют на P_1-рецепторы (более чувствительны к аденозину, чем к АТФ) и P_2-рецепторы (более чувствительны к АТФ). P_1-рецепторы подразделяют на аденозиновые A_1- и A_2-рецепторы. Пурины оказывают на нейроны ЦНС в основном угнетающее действие. Антагонисты P_1-рецепторов – метилксантины (кофеин, теофиллин и др.) – стимулируют ЦНС.

Обсуждается вопрос об участии гистамина в межнейронной передаче возбуждения. В ЦНС обнаружены гистаминовые H_1-, H_2- и H_3-рецепторы. Гистамин при ионофоретическом подведении к нейронам мозга может вызывать как возбуждающий, так и тормозной эффекты. О гистаминовых H_1- и H_2-рецепторах см. в главах 15.3 и 25.1.

H_3-рецепторы первоначально были обнаружены на гистаминергических нейронах ЦНС в виде пресинаптических рецепторов. Последние регулируют образование и высвобождение гистамина. Гистаминсодержашие нейроны в основном локализуются в заднем гипоталамусе (в туберомамиллярном ядре) и проецируются к разным областям ЦНС (коре больших полушарий, стриатуму, гиппокампу и др.). Помимо угнетающего влияния на высвобождение гистамина (роль ауторецепторов), пресинаптические H_3-рецепторы участвуют в регуляции продукции и ряда других медиаторов/модуляторов (ацетилхолина, ГАМК, дофамина, глутамата, серотонина, норадреналина), т.е. функционируют и как пресинаптические гетерорецепторы. Распределение гистаминсодержащих нейронов и гистаминовых рецепторов в ЦНС свидетельствует об участии гистамина в регуляции многих функций ЦНС. Так, гистамин, несомненно, является одним из компонентов регуляции цикла сон–бодрствование. В частности, в этом процессе принимают участие H_1-рецепторы. Известно, что блокаторы этого подтипа рецепторов, проникающие в ЦНС, оказывают седативное действие (димедрол, дипразин). Показано, что в эксперименте некоторые агонисты H_3-рецепторов удлиняют «медленный» сон.

Отмечено также, что гистаминергическая система принимает участие в регуляции таких процессов, как обучение, запоминание. Показано, например, что антагонисты H_3-рецепторов могут улучшать мыслительные функции.

Следует также отметить важную роль гистамина в развитии эпилептических судорог. При определенных экспериментальных моделях судорог некоторые антагонисты H_1-рецепторов и агонисты H_3-рецепторов оказывали противосудорожное действие. Кроме того, противогистаминные средства могут оказаться полезными при лечении ожирения[1].

---

[1]Помимо ЦНС, гистаминовые H_3-рецепторы находятся также в желудочно-кишечном тракте (их стимуляция на пресинаптических окончаниях уменьшает высвобождение гистамина, что понижает секрецию хлористоводородной кислоты желудка; они участвуют также в гастропротекторном действии), в сердечно-сосудистой системе (активация пресинаптических гистаминовых H_3-рецепторов подавляет адренергические влияния), в верхних дыхательных путях (противовоспалительный эффект).

Возможности фармакотерапевтического использования агонистов и антагонистов H_3-рецепторов периферической локализации пока неясны.

Созданы агонисты [иммепип, иметит, (R)-α-метилгистамин] и антагонисты (ципроксифан, клобенпропит, тиоперамид, клозапин) H_3-рецепторов и начаты их клинические исследования.

Большое внимание привлекает также окись азота (NO). В нейронах гиппокампа и других отделах мозга обнаружена NO-синтетаза, которая участвует в биосинтезе NO. Очевидно, и в ЦНС окись азота выполняет роль медиатора. Однако ее функциональная значимость и возможности воздействия на эту систему с помощью фармакологических веществ изучены недостаточно.

В регуляции ряда функций ЦНС принимают участие и простагландины (например, в теплорегуляции, ноцицепции), что следует учитывать при создании лекарственных средств и изучении механизма их действия. Так, болеутоляющий и жаропонижающий эффекты неопиоидного анальгетика парацетамола объясняются его способностью ингибировать биосинтез простагландинов в ЦНС.

В ЦНС и в периферических тканях имеются и так называемые *каннабиноидные рецепторы.* Каннабиноидами обозначают соединения, содержащиеся в конопле (*Cannabis*), а также их метаболиты и синтетические аналоги. Издавна конопля используется для получения гашиша и марихуаны, обладающих психозомиметическим действием. Основным действующим началом конопли является Δ^9–тетрагидроканнабинол. К настоящему времени идентифицировано 2 типа каннабиноидных рецепторов – CB_1 и CB_2. Выделены также их эндогенные лиганды, в том числе – анандамид и 2-арахидонилглицерин.

Агонисты и антагонисты каннабиноидных рецепторов представляют определенный практический интерес. Так, антагонисты CB_1-рецепторов могут быть эффективны в качестве анорексигенных средств, возможно – при лечении ряда нейродегенеративных заболеваний ЦНС, шизофрении и другой патологии.

Отдельные агонисты CB_1-рецепторов уже применяются как противорвотные средства и для стимуляции аппетита. Возможно их использование при дискинезиях различного генеза, а также в качестве анальгетиков.

CB_2-рецепторы находятся в основном на иммунокомпетентных клетках, участвуя, по-видимому, в процессе модуляции высвобождения цитокинов. Действительно, у агонистов CB_2-рецепторов обнаружено противовоспалительное и иммунодепрессивное действие.

Однако, терапевтический потенциал каннабиноидов и их антагонистов пока изучен недостаточно и требует дальнейших исследований.

Выявлен еще один тип рецепторов – *ванилоидные (капсаициновые) рецепторы (VR1).* Первоначально их обнаружили на мембранах первичных афферентов. Известно, что их агонистом является капсаицин[1] – действующее начало красного стручкового перца (*Capsicum spp.*). Местное нанесение капсаицина вызывает жжение, боль, которые сменяются локальным снижением болевой чувствительности. Считают, что капсаицин приводит к истощению депо вещества Р в афферентных С-волокнах и таким путем нарушает передачу болевых импульсов в ЦНС. К числу активных экзогенных агонистов ванилоидных рецепторов относятся также пиперин, действующее начало черного перца (*Piper nigrum*), и растительный токсин резинифератоксин. Одним из выделенных эндогенных агонистов VR1 является анандамид[2]. Получены и антагонисты VR1, например, капсазепин.

---

[1] (E)-8-метил-N-ванилил- 6-нонэнамид.

[2] Ванилоидные рецепторы активируются также высокой температурой (>43°C) и при низком pH (за счет действия протонов).

Ванилloидные рецепторы обнаружены также во многих образованиях ЦНС.

Из приведенных данных очевидно, что в центральной регуляции принимает участие множество нейромедиаторов и нейромодуляторов, взаимодействие которых и определяет функциональное состояние ЦНС. Эти нейромедиаторные системы являются важнейшей «мишенью» для воздействия фармакологических веществ.

Вместе с тем, некоторые вещества действуют непосредственно на ионные каналы, без участия рецепторов (ряд противоэпилептических средств, блокаторы кальциевых каналов).

Некоторые нейротропные средства оказывают нормализующее влияние на энергетический обмен нейронов (например, ноотропные препараты).

Для более полного представления о механизмах возникновения тех или иных эффектов необходимо располагать многими данными. Так, требуется определить центры или ассоциации нейронов, наиболее чувствительные к данному препарату, т.е. основную локализацию его действия. Следует также установить этапы синаптической передачи, которые изменяются наиболее существенно, и определить биологический субстрат, являющийся «мишенью» для фармакологического средства. Наконец, важно выяснить, каковы механизмы взаимодействия препарата с рецепторами, с эндогенными физиологически активными веществами и т.д.

Разрешение всех этих вопросов лимитируется ограниченностью сведений о физиологии и патологии ЦНС. Недостаточно изучено взаимоотношение различных отделов ЦНС. Нет исчерпывающих данных о медиаторах и модуляторах, участвующих в межнейронной передаче в ЦНС, их взаимодействии и о структуре рецепторов, с которыми они реагируют. Отсутствуют адекватные экспериментальные модели для большинства патологических состояний ЦНС. Тем не менее значительный объем фармакологических исследований в ряде случаев позволяет, хотя и в общих чертах, представить механизмы возникновения тех конечных эффектов, которые отражают фармакодинамику нейротропных средств и позволяют более целенаправленно использовать нейротропные препараты в медицинской практике.

Глава 5
СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Вещества этой группы вызывают хирургический наркоз. Это состояние характеризуется обратимым угнетением ЦНС, которое проявляется выключением сознания, подавлением чувствительности (в первую очередь болевой) и рефлекторных реакций, снижением тонуса скелетных мышц. Такое определение, принятое в анестезиологии, включает лишь внешние признаки наркоза, который рассматривается применительно к целостному организму.

Все основные проявления действия средств для наркоза связаны с тем, что они угнетают межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС. При этом нарушается передача афферентных импульсов, изменяются корково-подкорковые взаимоотношения, функция промежуточного мозга, среднего мозга, спинного мозга и т.д. Возникающая функциональная дезинтеграция ЦНС, связанная с нарушением синаптической передачи, и обусловливает развитие наркоза.

Отсутствие избирательности в действии средств для наркоза и большая вариабельность в их химическом строении первоначально дали основание полагать,

В.Г. МОРТОН (в центре) (1819–1869).
Первая демонстрация наркотического действия эфира в 1846 г. Этот год считается годом открытия наркоза.

что они оказывают однотипное угнетающее влияние на различные нейроны. Было высказано предположение, что происходит неспецифическое физико-химическое связывание их с мембранами нейронов (за исключением мембраны аксонов, на которую в наркотических концентрациях они, по-видимому, не действуют) за счет взаимодействия с липидами и(или) белками, а также, возможно, с молекулами воды, покрывающими мембраны. Это приводит к нарушению функции мембраны и, возможно, к обратимым изменениям ее ультраструктуры. Одним из проявлений взаимодействия средств для наркоза с постсинаптической нейрональной мембраной служит изменение проницаемости ионных каналов (например, для ионов калия), что нарушает процесс деполяризации и, следовательно, межнейронную передачу импульсов.

На основе изучения взаимодействия средств для наркоза с нейрональными мембранами и их компонентами (липидами, белками, водой) были предложены биофизические теории наркоза (адсорбционная теория, теория клеточной проницаемости, липидная и белковая теории, теория гидратированных микрокристаллов и др.). Однако все они не являются универсальными, так как касаются только ограниченного ряда соединений. Кроме того, указанные теории основываются обычно на модельных опытах, что не позволяет перенести полученные закономерности на условия целостного организма.

Были предложены и биохимические теории, объясняющие наркоз способностью средств для наркоза угнетать обменные процессы нейронов ЦНС. Действительно, ряд препаратов снижает потребление мозговой тканью кислорода (например, тиопентал-натрий). Однако это свойство не является общим для всех средств для наркоза. Кроме того, изменения в биохимизме нейронов могут быть истолкованы как следствие наркоза, а не его причина.

Однако в последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о наличии рецепторного компонента в действии средств для наркоза. Так,

НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ ПИРОГОВ (1810–1881).
Выдающийся русский хирург. Уже в 1847 г. широко применял эфирный наркоз в хирургической практике, в том числе в военно-полевой хирургии. Автор ряда оригинальных методов наркотизирования.

в экспериментах показано, что практически все ингаляционные (летучие жидкости) и неингаляционные средства для наркоза (за исключением кетамина) в наркотических концентрациях взаимодействуют с $ГАМК_А$-бензодиазепин-барбитуратовым рецепторным комплексом и потенцируют действие ГАМК. При этом увеличивается время активированного состояния хлорного ионофора, связанного с этим рецепторным комплексом. Закись азота на $ГАМК_А$-рецепторы не влияет. Как уже отмечалось, установлено, что кетамин является антагонистом определенного типа глутаматных рецепторов (так называемых NMDA-рецепторов).

Не следует исключать возможность действия средств для наркоза на другие типы рецепторов. В качестве аргумента можно воспользоваться данными о разнонаправленном действии эфира и метоксифлурана на стимулирующие эффекты ацетилхолина (усиливаются) и L-глутамата (блокируются) в отношении нейронов обонятельной коры.

Синаптические образования разных уровней ЦНС и различной морфофункциональной организации обладают неодинаковой чувствительностью к средствам для наркоза. Этим объясняется наличие определенных стадий в их действии.

Выделяют следующие стадии:

I – стадия анальгезии[1];

II – стадия возбуждения;

III – стадия хирургического наркоза;

- 1-й уровень (III_1) – поверхностный наркоз,
- 2-й уровень (III_2) – легкий наркоз,
- 3-й уровень (III_3) – глубокий наркоз,
- 4-й уровень (III_4) – сверхглубокий наркоз;

IV – агональная стадия.

Приведенная последовательность стадий наркоза справедлива лишь в качестве общей схемы, так как стадия возбуждения при применении ряда препаратов может практически отсутствовать, варьирует выраженность стадии анальгезии и т.д. Более подробное описание отдельных стадий наркоза дано применительно к эфиру.

Средства для наркоза относятся к различным классам химических соединений (см. структуры). Выявить общие закономерности между их химическим строением и наркотической активностью не удалось. Установлены лишь

---

[1] Анальгезия – утрата болевой чувствительности. От греч. *an* – отрицание, *algos* – боль.

частные зависимости для отдельных рядов соединений (углеводородов, барбитуратов).

С точки зрения практического применения средства для наркоза подразделяют на следующие группы.

I. Средства для ингаляционного наркоза

Жидкие летучие вещества

Фторотан Энфлуран

Изофлуран Эфир для наркоза

Газообразные вещества

Азота закись

II. Средства для неингаляционного наркоза

Пропанидид Гексенал

Пропофол Натрия оксибутират

Тиопентал-натрий Кетамин[1]

К средствам для наркоза предъявляют определенные требования. Так, наркоз при их использовании должен наступать быстро и по возможности без стадии возбуждения. Необходима достаточная глубина наркоза, обеспечивающая оптимальные условия операции. Важным моментом является хорошая управляемость глубиной наркоза в процессе использования средств для наркоза. Желательно, чтобы выход из наркоза был быстрым, без последействия. Это облегчает проведение посленаркозного периода.

Химические структуры некоторых средств для наркоза

I. Органические соединения

Алифатические

$H_3C-CH_2-O-CH_2-CH_3$

Эфир для наркоза

$F_3C-CHClBr$

Фторотан

$HO-CH_2-CH_2-CH_2-COONa$

Натрия оксибутират

Ароматические

Пропофол

Пропанидид

Кетамин

[1] В классификации приведен условно, так как он не вызывает хирургический наркоз. Кетамин применяют для так называемой диссоциативной анестезии.

Гетероциклические

Тиопентал-натрий

II. Неорганические соединения

N_2O
Азота закись

Существенной характеристикой средств для наркоза является *наркотическая широта* – диапазон между концентрацией, в которой препарат вызывает наркоз, и его минимальной токсической концентрацией, при которой наступает угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга. О наркотической широте средств для ингаляционного наркоза судят по их концентрации во вдыхаемом воздухе, а средств для неингаляционного наркоза – по вводимым дозам. Естественно, что чем больше наркотическая широта, тем безопаснее препарат. Побочные эффекты должны отсутствовать или быть минимальными.

Желательно, чтобы применение средств для наркоза технически было достаточно простым. Одно из требований заключается в безопасности препаратов в пожарном отношении: они не должны гореть и взрываться. В настоящее время это требует особого внимания, так как в операционных находится большое количество разнообразной аппаратуры, малейшая неисправность которой может стать причиной воспламенения горючих средств для наркоза. При внедрении в медицинскую практику новых препаратов следует учитывать и их стоимость. Синтез препарата должен быть экономически доступным для его выпуска в промышленных масштабах.

5.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Для ингаляционного наркоза применяют летучие жидкости (фторотан, эфир для наркоза и др.), легко переходящие в парообразное состояние, а также газообразные вещества (азота закись, циклопропан). Обычно используют специальные наркозные аппараты, позволяющие создавать во вдыхаемом воздухе необходимую концентрацию веществ.

При вдыхании средств для ингаляционного наркоза они путем диффузии поступают из легких в кровь. Абсорбция препарата зависит от его концентрации во вдыхаемом воздухе, объема и частоты дыхания, поверхности и проницаемости альвеол, растворимости средств для наркоза в крови и скорости кровотока в малом круге кровообращения. Все это определяет скорость нарастания концентрации препарата в крови и тканях, от которой зависит быстрота развития наркоза.

Большинство средств для ингаляционного наркоза распределяются в организме более или менее равномерно. Некоторые различия связаны с неодинаковым кровоснабжением органов и тканей. Выделяются эти вещества легкими, в основном в неизмененном виде. Скорость элиминации зависит от тех же факторов, что и абсорбция. Особенно быстро выделяются газообразные средства для наркоза.

5.1.1. ЖИДКИЕ ЛЕТУЧИЕ ВЕЩЕСТВА

К этой группе относятся фторотан, энфлуран, изофлуран, эфир для наркоза и другие препараты.

Относительно широкое распространение в анестезиологии получил фторотан (галотан, флуотан). Фторотан относится к фторсодержащим алифатическим соединениям (см. структуру). Характеризуется высокой наркотической активностью (в 3–4 раза превосходит эфир). Наркоз наступает быстро (через 3–5 мин) с очень короткой стадией возбуждения. Введение в наркоз осуществляется фторотаном в концентрации 4 об.% (во вдыхаемом воздухе). Для поддержания наркоза достаточно ингаляции 0,5–2,5 об.% фторотана. Наркоз фторотаном легкоуправляем. При прекращении вдыхания препарата больной просыпается через 5–10 мин. Наркотическая широта фторотана значительная (аналогична таковой эфира).

Наркоз протекает с вполне удовлетворительным мышечным расслаблением. Фторотан усиливает миопаралитический эффект антидеполяризующих курареподобных средств, но в меньшей степени, чем эфир.

Для действия фторотана характерна брадикардия, связанная с повышением тонуса блуждающих нервов (предупреждается введением атропина). Артериальное давление фторотан снижает (табл. 5.1). Происходит это в результате угнетения сосудодвигательного центра и симпатических ганглиев (фторотан заметно усиливает действие ганглиоблокирующих веществ), а также прямого миотропного влияния на сосуды. При применении фторотана возможны сердечные аритмии. Они обусловлены прямым влиянием фторотана на миокард, в том числе сенсибилизацией адренорецепторов к адреналину. В связи с этим на фоне фторотанового наркоза введение адреналина, норадреналина и эфедрина противопоказано. Если возникает необходимость в прессорных веществах, то следует применять α-адреномиметики (мезатон). Фторотан угнетает секреторную активность слюнных, бронхиальных, желудочных желез. Функцию печени фторотан, по имеющимся данным, нарушает не чаще, чем другие средства для наркоза. Раздражающих свойств не имеет. Ацидоза не вызывает. Тошнота и рвота в посленаркозном периоде отмечаются редко.

В организме значительная часть фторотана (примерно 20%) подвергается биотрансформации.

Фторотан в отличие от эфира в пожарном отношении безопасен.

К фторсодержащим алифатическим соединениям относятся также энфлуран, изофлуран, десфлуран. Они несколько отличаются от фторотана по фармакокинетике и побочным эффектам. Их сравнительная характеристика по ряду параметров представлена в табл. 5.1.

Из новых фторсодержаших соединений к наиболее совершенным препаратам относится севофлуран. Он вызывает быстрое развитие наркоза, характеризуется легкой управляемостью эффекта и соответственно быстрым выходом из наркоза, не раздражает слизистые оболочки верхних дыхательных путей, отрицательное влияние на функцию внутренних органов незначительно. На сердечно-сосудистую систему, включая мозговое кровообращение, и дыхание влияет в небольшой степени. Химически препарат стабилен, обладает приятным запахом, в пожарном отношении безопасен (не горит). Используется в клинической и амбулаторной практике.

Эфир для наркоза по химическому строению представляет собой диэтиловый эфир (см. структуру). Он обладает выраженной наркотической активностью, достаточной наркотической широтой, относительно низкой токсичностью.

Таблица 5.1. Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза

Препарат	Активность[1]	Скорость индукции и выхода из наркоза[2]	Миорелаксация	Влияние на действие антидеполяризующих миорелаксантов	Органотропность	Влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание	Раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей	Опасность в пожарном отношении
Фторотан	Высокая (0,75)	Средняя (2,4)	Хорошая	Усиливает	Угнетение миокарда; сенсибилизация адренорецепторов миокарда к действию катехоламинов; возможно нарушение функции печени	Гипотензия; брадикардия; угнетение дыхания	–	–
Энфлуран	Высокая (1,6)	Высокая (1,9)	Очень хорошая	Усиливает	То же	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	–	–
Изофлуран	Высокая (1.2)	Высокая (1,4)	Хорошая	Усиливает	Практически не оказывает отрицательного влияния на внутренние органы	Возможна тахикардия; небольшая гипотензия; угнетение дыхания	–	–
Севофлуран	Высокая (1,7–2,05)	Высокая (0,68)	Хорошая	Усиливает	То же	То же	–	±
Десфлуран	Средняя (6,0)	Очень высокая (0,45)	Хорошая	Усиливает	« «	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+	–
Азота закись	Низкая (100,0)	Очень высокая (0,47)	Не вызывает	Не влияет	« «	–	–	Не горит, но горение поддерживает
Эфир для наркоза	Средняя (1,9)	Низкая (12,0)	Хорошая	Усиливает	Преходящее угнетение функции почек	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+++	+

[1] В скобках в объемных процентах (об.%) дано значение минимальной альвеолярной концентрации (МАК) препаратов, в которой они у 50% пациентов устраняют двигательную реакцию на боль (например, на разрез кожи). Чем меньше величина МАК, тем выше активность препарата.
[2] В скобках дано значение коэффициента распределения препарата в крови/газе (воздухе). Чем меньше значение коэффициента (и соответственно растворимости препарата в крови), тем выше скорость индукции и выхода из наркоза.
Плюс – наличие эффекта; минус – его отсутствие.

Эфирный наркоз довольно легкоуправляем, но не настолько хорошо, как наркоз, вызываемый газообразными средствами для наркоза или фторотаном и аналогами.

Концентрация эфира во вдыхаемом воздухе в зависимости от способа наркотизирования и чувствительности больного обычно варьирует от 2–4 до 10–12 об.%.

При использовании эфира отчетливо выражены стадии наркоза. *Стадия анальгезии* характеризуется подавлением болевой чувствительности. Связано это, по-видимому, с угнетением межнейронной передачи возбуждения в афферентных путях и понижением функциональной активности нейронов коры головного мозга. Сознание при этом сохранено, но ориентация нарушена. Типична амнезия[1].

Для эфирного наркоза характерна длительная *стадия возбуждения* (до 10–20 мин). Это существенно затрудняет введение в наркоз. Стадия возбуждения объясняется повышением активности подкорковых структур (в основном среднего мозга). Это связано с угнетением коры головного мозга и выключением субординационных механизмов, контролирующих состояние нижележащих центров. Сознание утрачено. Наблюдается двигательное и речевое возбуждение. Зрачки расширены. Дыхание, как правило, учащается. Отмечается тахикардия. Артериальное давление колеблется. Спинномозговые рефлексы повышаются. В связи с раздражающим действием эфира могут возникать кашель, гиперсекреция бронхиальных и слюнных желез, а при попадании эфира со слюной в желудок – рвота. Возможно также рефлекторное (с верхних дыхательных путей) урежение дыхания и ритма сердечных сокращений вплоть до апноэ и остановки сердца. Эти эффекты предупреждаются введением атропина.

В *стадии хирургического наркоза* происходит дальнейшее угнетение межнейронной передачи как в головном мозге, так и на уровне спинного мозга. Сознание выключено. Болевая чувствительность отсутствует. Рефлекторная активность подавлена. Вегетативные рефлексы при этом угнетены не полностью. Зрачки сужены. В стадии III_1 пульс урежается (по сравнению со II стадией), артериальное давление стабилизируется, дыхание становится регулярным. При углублении наркоза частота пульса меняется, возможны сердечные аритмии, артериальное давление может снижаться. Дыхание постепенно угнетается. Отмечается хорошая релаксация скелетных мышц, облегчающая проведение операции. Миорелаксация связана не только с влиянием эфира на центральные механизмы регуляции мышечного тонуса, но и с некоторым его угнетающим действием на нервно-мышечные синапсы. Следует также учитывать, что эфир усиливает и пролонгирует блокирующий эффект на нервно-мышечную передачу антидеполяризующих курареподобных средств (см. главу 3; 3.4.2).

При применении эфира активируются центральные звенья симпатико-адреналовой системы, что приводит к выделению из надпочечников адреналина. Функции миокарда и печени, как правило, не страдают. Редко возникает быстро проходящая желтуха. Функция почек угнетается. Возможна альбуминурия. В случае глубокого наркоза развивается ацидоз (в крови накапливаются кетоновые тела).

Пробуждение после наркоза эфиром, который выделяется легкими в неизмененном виде, происходит постепенно (примерно в течение 30 мин). Однако для полного восстановления функций головного мозга требуется несколько часов. Длительно сохраняется анальгезия. В посленаркозном периоде нередко возникает рвота. Раздражающее действие эфира на слизистые оболочки дыхательных путей может быть причиной развития в послеоперационном периоде бронхопневмонии.

[1] Потеря памяти. От греч. *а* – отрицание, *mnesis* – память.

При передозировке препарата наступает *агональная стадия*, связанная с резким угнетением дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Объем и частота дыхания прогрессирующе снижаются, и развивается асфиксия. Возникает сердечная недостаточность, артериальное давление падает. Зрачки в агональной стадии резко расширены. Если не предпринять соответствующие меры, больной погибает от паралича дыхательного центра и последующей остановки сердца.

В определении стадий наркоза существенную роль играет ЭЭГ. При использовании эфира в I и II стадиях наркоза наблюдается десинхронизация биопотенциалов. Регистрируются частые низкоамплитудные колебания. В стадии хирургического наркоза наступает синхронизация ЭЭГ: появляются высокоамплитудные колебания, частота которых снижается по мере углубления наркоза. В агональной стадии амплитуда волн резко падает вплоть до полного исчезновения биоэлектрической активности.

Аналогичные изменения ЭЭГ характерны для большинства средств для наркоза. Однако следует учитывать, что каждому препарату присущи свои особенности в динамике ЭЭГ на разных стадиях наркоза.

5.1.2. ГАЗООБРАЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА

К этой группе относятся азота закись, циклопропан, этилен. Наибольшее распространение в медицинской практике получил первый препарат.

Азота закись (N_2O) побочных эффектов в течение операции в используемых концентрациях не вызывает. Не обладает раздражающими свойствами. Отрицательного влияния на паренхиматозные органы не оказывает. Основной недостаток азота закиси – низкая наркотическая активность. N_2O вызывает наркоз лишь в концентрации 94–95% во вдыхаемом воздухе. Использовать такие концентрации невозможно, так как при этом наступает резкая гипоксия. В связи с этим в анестезиологии обычно применяют смесь 80% азота закиси и 20% кислорода. При этом выражена анальгезия, но не развивается необходимая глубина наркоза и отсутствует достаточная релаксация скелетной мускулатуры. В лучшем случае эффект достигает начального уровня стадии хирургического наркоза. Исходя из этого, N_2O обычно сочетают с другими, более активными препаратами (например, с фторотаном). Для получения необходимой релаксации скелетных мышц азота закись нередко комбинируют с курареподобными веществами. Прекращение ингаляции N_2O приводит к быстрому пробуждению без явлений последействия. Выделяется препарат легкими в неизмененном виде. В послеоперационном периоде нередко возникают тошнота и рвота.

Применяют азота закись не только для ингаляционного наркоза при хирургических вмешательствах, но и при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся сильными болями. В этом случае препарат используют в течение многих часов. Однако при этом необходимо учитывать, что длительная ингаляция азота закиси может вызывать лейкопению, мегалобластическую анемию, нейропатию. Связано это с окислением кобальта в молекуле витамина B_{12}, что приводит к нарушению активности метионинсинтетазы, участвующей в синтезе ДНК. Поэтому не следует использовать азота закись для анальгезии слишком длительное время[1]. Кроме того, возможность таких побочных эффектов

[1] По одним источникам, максимальное время безопасного применения N_2O ограничивается 6 ч (Международное общество по изучению боли), а по другим – 48 ч (Американская медицинская ассоциация).

следует учитывать и применительно к медицинскому персоналу, работающему в операционных, где часто применяют N_2O.

Азота закись сама не воспламеняется, но горение поддерживает.

5.2. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Средства для неингаляционного наркоза обычно применяют парентерально, реже – энтерально. Из парентеральных путей их введения наибольшее распространение получил внутривенный. Существующие препараты для внутривенного наркоза по продолжительности действия могут быть представлены следующими группами:

1) *кратковременного действия* (продолжительность наркоза при внутривенном введении до 15 мин) – пропанидид, пропофол, кетамин;

2) *средней продолжительности действия* (продолжительность наркоза 20–30 мин) – тиопентал-натрий, гексенал;

3) *длительного действия* (продолжительность наркоза 60 мин и более) – натрия оксибутират.

Пропанидид представляет собой маслянистую жидкость, все остальные препараты являются порошкообразными веществами. Применяют средства для неингаляционного наркоза в растворах.

Пропанидид (эпонтол, сомбревин) отличается очень быстрым наступлением наркоза (через 30–40 с) без стадии возбуждения. Стадия хирургического наркоза продолжается примерно 3 мин, еще через 2–3 мин восстанавливается сознание. Нередко пропанидид обозначают как средство для неингаляционного наркоза «ультракороткого» действия. Кратковременность действия пропанидида объясняется его быстрым гидролизом холинэстеразой плазмы крови. Посленаркозного угнетения ЦНС не отмечается. Перед наступлением наркоза может быть гипервентиляция с коротким апноэ, однако в стадии хирургического наркоза дыхание нормализуется. Возможны небольшая тахикардия, некоторая гипотензия. В начале действия препарата у ряда больных отмечаются мышечные подергивания. Пропанидид оказывает умеренное раздражающее действие, что обычно проявляется гиперемией и болевыми ощущениями по ходу вены. Возможно образование тромбов. Не исключены аллергические реакции. Используют пропанидид для вводного наркоза и проведения кратковременных операций. Особенно удобен он для амбулаторной практики, так как через 20–30 мин полностью восстанавливаются психомоторные функции.

Для внутривенного наркоза нередко используется пропофол (рекофол). По химическому строению это 2,6-диизопропилфенол. В воде нерастворим, поэтому вводят его в виде эмульсии. Препарат обеспечивает быструю индукцию в наркоз (30–40 с) с минимальной стадией возбуждения; возможно кратковременное апноэ. Выход из наркоза очень быстрый. Даже при длительной инфузии пропофола эта стадия не превышает 10–15 мин. Продолжительность эффекта при однократной инъекции в зависимости от дозы составляет от 3 до 10 мин («ультракороткое» действие). В дозе в 2–5 раз меньше наркотической иногда используется в качестве седативного средства при искусственной вентиляции легких, интенсивной терапии и тому подобных состояниях. Вводится препарат внутривенно путем инъекций или инфузии. Не кумулирует. Обладает противорвотной активностью.

В плазме крови пропофол в значительной степени связывается с белками (до 98%). Метаболизируется в печени и вне ее. Метаболиты выделяются почками.

Из побочных эффектов отмечаются брадикардия, умеренная гипотензия, угнетение дыхания, снижение мозгового кровообращения, иногда возникают судороги, возможны также аллергические реакции и раздражающее действие в месте введения.

Более продолжительный наркоз обеспечивают производные барбитуровой кислоты тиопентал-натрий, гексенал.

Тиопентал-натрий (пентотал-натрий) при внутривенном введении вызывает наркоз примерно через 1 мин без стадии возбуждения. Продолжительность наркоза 20–30 мин. Кратковременность эффекта связана с перераспределением препарата в организме, в частности с накоплением его в больших количествах в жировой ткани. Инактивация тиопентал-натрия происходит постепенно в печени.

При введении препарата могут наблюдаться судорожные подергивания мышц. У некоторых больных возникает ларингоспазм. Тиопентал-натрий следует вводить очень медленно, так как при быстром нарастании концентрации проявляется его угнетающее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры, а также на сердце. Быстрое введение препарата может привести к апноэ и коллапсу. Тиопентал-натрию свойственно и некоторое местное раздражающее действие. Применяют его для вводного наркоза или при кратковременных оперативных вмешательствах.

Фармакодинамика и фармакокинетика производного барбитуровой кислоты гексенала (гексобарбитал-натрий, эвипан-натрий) аналогичны таковым тиопентал-натрия. Однако следует учитывать, что гексенал обладает более выраженным угнетающим влиянием на сердце. Кроме того, он чаще, чем тиопентал-натрий, провоцирует судороги. Показания к применению такие же, как для тиопентал-натрия.

Длительное действие оказывает натрия оксибутират. Является синтетическим аналогом естественного метаболита, обнаруженного в ЦНС. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Оказывает седативное, снотворное, наркотическое и антигипоксическое действие. Анальгетический эффект выражен в небольшой степени. При сочетании с другими средствами для наркоза и анальгетиками натрия оксибутират повышает их активность, не влияя на токсичность. Вызывает выраженную релаксацию скелетных мышц. Повышает устойчивость тканей мозга и сердца к гипоксии. Наркотическая активность натрия оксибутирата невелика, поэтому его вводят в больших дозах. Стадия возбуждения обычно не возникает. При быстрой инфузии, однако, возможны возбуждение и судорожные сокращения мышц. Стадия хирургического наркоза наступает через 30–40 мин после внутривенной инъекции (вводят препарат медленно). Длительность наркоза 1,5–3 ч.

Натрия оксибутират вводят также внутрь. Он хорошо всасывается из тонкой кишки и через 40–60 мин вызывает наркоз, который продолжается 1,5–2,5 ч.

Токсичность натрия оксибутирата низкая. Отрицательного влияния на кровообращение и дыхание в наркотических дозах не оказывает. Возможна рвота. Иногда развивается гипокалиемия. При передозировке наблюдается угнетение центра дыхания.

Применяют препарат главным образом для вводного и базисного наркоза, для обезболивания родов, при гипоксическом отеке мозга, в качестве противошокового средства, с целью получения успокаивающего и снотворного эффектов.

Особое место занимает кетамин (кеталар, калипсол) – порошкообразное вещество, применяемое в виде растворов для внутривенного и внутримышечного введения. Кетамин вызывает лишь общее обезболивание и легкий снотворный эффект с частичной утратой сознания (состояние типа нейролептанальгезии). Хирургический наркоз под влиянием кетамина не развивается. Подобное действие

кетамина иногда обозначают термином «диссоциативная анестезия». Имеется в виду, что такие вещества, как кетамин, угнетают одни образования ЦНС и не влияют на другие, т.е. имеется определенная диссоциация в их действии. При внутривенном введении эффект наступает через 30–60 с и продолжается 5–10 мин, а при внутримышечном – через 2–6 мин и продолжается 15–30 мин. Инактивируется кетамин в печени.

Скелетные мышцы на фоне действия кетамина не расслабляются; могут наблюдаться непроизвольные движения конечностей. Глоточный, гортанный, кашлевой рефлексы сохранены. Артериальное давление повышается, частота пульса увеличивается. Может наблюдаться гиперсаливация. Незначительно повышается внутриглазное давление.

В послеоперационном периоде нередки (особенно у взрослых) яркие, но часто неприятные сновидения, психомоторные реакции, галлюцинации.

Применяют кетамин для введения в наркоз, а также при проведении кратковременных болезненных манипуляций (например, при обработке ожоговой поверхности и т.п.).

5.3. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

В современной анестезиологии крайне редко ограничиваются введением одного средства для наркоза. Обычно сочетают 2–3 препарата. Комбинируют средства для ингаляционного наркоза с ингаляционно или неингаляционно вводимыми препаратами.

Целесообразность таких комбинаций заключается в том, что устраняется стадия возбуждения и осуществляется быстрое введение в наркоз. Так, наркоз часто начинают с внутривенного введения тиопентал-натрия, обеспечивающего быстрое развитие наркоза без стадии возбуждения. Особенно показано сочетание со средствами для неингаляционного наркоза препаратов с выраженной стадией возбуждения (например, эфира).

Преимущество комбинированного наркоза заключается также в том, что концентрации (дозы) компонентов смеси ниже, чем при использовании для наркоза одного средства, поэтому удается уменьшить их токсичность и снизить частоту побочных эффектов.

Одной из часто используемых в настоящее время комбинаций средств для наркоза является следующая: барбитурат или другой быстродействующий препарат для неингаляционного наркоза + фторотан (или энфлуран, изофлуран) + азота закись.

Независимо от характера сочетаний важно, чтобы основные этапы операции проводились на фоне действия хорошо управляемых препаратов (газообразные средства для наркоза, фторотан, энфлуран, изофлуран, десфлуран).

5.4. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА С ПРЕПАРАТАМИ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Сочетание средств для наркоза с разнообразными по действию препаратами направлено на усиление наркотического действия либо на устранение побочных эффектов или недостатков применяемых препаратов. Для подготовки больного к операции (премедикация) используют успокаивающие средства (например, анксиолитики, антипсихотические препараты) и обезболивающие вещества (опиоиды). Широкое распространение получили также атропин и атропиноподобные

средства, предупреждающие рефлексы на сердце и дыхание и уменьшающие секрецию бронхиальных и слюнных желез.

Для индукции в наркоз (иногда для премедикации и поддержания наркоза) используют также производное бензодиазепина мидазолам (дормикум). Это один из возможных компонентов для проведения комбинированного наркоза. Он хорошо растворим в воде и вводится внутривенно или внутримышечно. Является высокоактивным агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Мидазоламу присущи все виды действия, типичные для бензодиазепиновых анксиолитиков (см. главу 11.4.). Однако в данном случае наиболее важны седативный и снотворный эффекты. Следует также учитывать способность мидазолама вызывать амнезию. Болеутоляющего действия он не оказывает. Хирургического наркоза не вызывает. Индукция (снотворный эффект) развивается в течение 2 мин. Препарат действует кратковременно. При внутривенном введении может вызывать апноэ продолжительностью до 2 мин. На сердечно-сосудистую систему практически не влияет. Если возникает амнезия, она обычно сохраняется до 6 ч.

Значительная часть препарата (более 95%) связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется мидазолам в печени. Выводится, как и его метаболиты, почками.

Антагонистом мидазолама является флумазенил (см. главу 11.4).

Средства для наркоза часто применяют с курареподобными препаратами (тубокурарина хлорид, дитилин и др.), обеспечивающими во время операции требуемую релаксацию скелетных мышц. Если необходима управляемая гипотензия на фоне наркоза, внутривенно вводят ганглиоблокаторы кратковременного действия (например, гигроний). Нередко средства для наркоза сочетают с препаратами для нейролептанальгезии. Последняя достигается сочетанием активного опиоидного анальгетика с антипсихотическим средством (нейролептиком), например фентанил + дроперидол. Это приводит к развитию общего обезболивания, подавлению вегетативных реакций, психической заторможенности, а в больших дозах – и к утрате сознания (см. главу 8).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза и концентрация для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Средства для ингаляционного наркоза		
Эфир для наркоза – *Aether pro narcosi*	2–4 об.% – анальгезия и выключение сознания; 5–8 об.% – поверхностный наркоз; 10–12 об.% – глубокий наркоз	Флаконы по 100 и 150 мл
Фторотан – *Phthorothanum*	3–4 об.% – для введения в наркоз; 0,5–2 об.% – для поддержания хирургической стадии наркоза	Флаконы по 50 мл
Азота закись – *Nitrogenium oxydulatum*	70–80 об.%	Металлические баллоны
Средства для неингаляционного наркоза		
Пропанидид – *Propanidide*	Внутривенно 0,005–0,01 г/кг	Ампулы по 10 мл 5% раствора
Тиопентал-натрий – *Thiopentalum-natrium*	Внутривенно 0,4–0,6 г	Флаконы по 0,5 и 1 г

Продолжение табл.

1	2	3
Пропофол – *Propofol*	Внутривенно 4–12 мг/кг в 1 час	1% водная (изотоническая) эмульсия в ампулах по 20 мл
Натрия оксибутират – *Natrii oxybutyras*	Внутривенно 0,07–0,12 г/кг; внутрь 0,1–0,2 г/кг	Порошок; ампулы по 10 мл 20% раствора; 5% сироп во флаконах по 400 мл
Кетамина гидрохлорид – *Ketamini hydrochloridum*	Внутримышечно 0,006 г/кг; внутривенно 0,002 г/кг	Флаконы по 20 мл (с содержанием в 1 мл 0,05 г препарата); ампулы по 2,5 и 10 мл 5% раствора

Глава 6
СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ

Спирт этиловый является типичным веществом наркотического типа действия. Он оказывает общее угнетающее влияние на ЦНС. Кроме того, при местном применении спирт этиловый обладает выраженным антисептическим свойством.

Для медицинской практики спирт этиловый представляет ограниченный интерес. Применяют его главным образом в качестве антисептика (см. главу 26). Значительно большее внимание он привлекает в социальном аспекте, так как в связи с употреблением спиртных напитков нередко является причиной острых и хронических отравлений.

При приеме внутрь спирт этиловый быстро всасывается в основном в тонкой кишке и около 20% – в желудке. Скорость абсорбции в значительной степени зависит от характера содержимого желудочно-кишечного тракта и интенсивности перистальтики. Особенно быстро резорбтивное действие спирта этилового наступает при приеме натощак. Жиры и углеводы заметно задерживают его всасывание.

В организме 90% введенного количества метаболизируется до CO_2 и воды. В печени происходит окисление спирта этилового (примерно со скоростью 10 мл/ч), что сопровождается высвобождением значительного количества энергии (7,1 ккал/г). При длительном применении может наблюдаться индукция ферментов печени, при которой скорость инактивации спирта этилового возрастает.

В неизмененном виде выделяется легкими, почками и потовыми железами.

Резорбтивное действие спирта этилового направлено в основном на ЦНС. Он оказывает на нее угнетающее влияние, усиливающееся с увеличением концентрации спирта этилового в крови и тканях мозга. Проявляется это в виде 3 основных стадий (рис. 6.1): 1) стадии возбуждения; 2) стадии наркоза; 3) агональной стадии.

Стадия возбуждения является результатом угнетения тормозных механизмов мозга. Она обычно хорошо выражена и продолжительна. Возникает эйфория, повышается настроение, человек становится чрезмерно общительным, говорливым. Психомоторные реакции при этом нарушены, резко страдают поведение человека, самоконтроль, адекватная оценка окружающей обстановки; работоспособность понижена.

При повышении в крови концентрации спирта этилового наступают анальгезия, сонливость, затем нарушается сознание. Угнетаются спинальные рефлексы. Наступает стадия наркоза, которая, однако, непродолжительна и вскоре переходит в агональную стадию. Небольшая наркотическая широта, а также выражен-

Рис. 6.1. Соотношение стадий действия веществ наркотического типа (схема).

*У средств для наркоза выраженность и продолжительность стадии возбуждения варьируют; приведенная диаграмма больше всего соответствует эфиру для наркоза.

**Имеются в виду снотворные средства наркотического типа.

ная стадия возбуждения не позволяют использовать спирт этиловый в качестве средства для наркоза.

Одно из проявлений центрального действия спирта этилового – его влияние на теплорегуляцию, заключающееся в повышении теплоотдачи (за счет расширения сосудов кожи как следствие угнетения сосудодвигательного центра). Поэтому на холоде спирт этиловый способствует переохлаждению, а не препятствует ему, как нередко считается. Субъективное ощущение тепла после приема спирта этилового, связанное с расширением кожных сосудов, не сопровождается общим повышением температуры тела. Следовательно, его прием с целью создания ощущения тепла может быть оправдан только после перемещения с холода в теплое помещение, когда опасность замерзания исключается.

Мочегонное действие спирта этилового также имеет центральный генез (снижается продукция антидиуретического гормона задней доли гипофиза).

Спирт этиловый оказывает выраженное влияние на пищеварительную систему. Так, он усиливает секреторную активность слюнных и желудочных желез. Это является результатом его психогенного, рефлекторного, а также прямого действия на железы. Повышение секреции желез желудка при прямом воздействии спирта этилового на слизистую оболочку связано, очевидно, с высвобождением гуморальных веществ (гастрин, гистамин). Следует учитывать, что спирт этиловый усиливает секрецию хлористоводородной кислоты. Активность пепсина при низких его концентрациях (до 10%) не изменяется, а при увеличении его концентрации снижается. Начиная примерно с концентрации 20% спирт этиловый угнетает не только секрецию хлористоводородной кислоты, но и пищеварительную активность желудочного сока, что особенно выражено при приеме спиртных напитков крепостью от 40% и выше. В ответ на раздражающее действие на слизистую оболочку высоких концентраций спирта этилового железы желудка продуцируют значительное количество слизи. Она обволакивает поверхность желудка, а также уменьшает концентрацию спирта этилового. Меняется и моторика желудка. Спирт этиловый в достаточно высоких концентрациях вызывает спазм привратника и снижает моторику желудка.

На функцию кишечника спирт этиловый влияет мало. Очевидно, это объясняется тем, что в желудке он разбавляется и в кишечник поступает постепенно.

В медицинской практике резорбтивное действие спирта этилового используется редко. Иногда его применяют как противошоковое средство (учитывая его

обезболивающее действие), редко – в качестве снотворного или седативного вещества. В некоторых случаях показано назначение спирта этилового (в низких концентрациях) истощенным больным. В данном случае имеется в виду его энергетическое значение. Однако при этом следует учитывать, что спирт этиловый не является питательным веществом. Он не служит пластическим материалом для формирования тканей, не депонируется и обладает значительной токсичностью.

При длительном применении спирта этилового развиваются привыкание к нему и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Прием спиртных напитков может привести к острому отравлению, степень которого зависит от концентрации спирта этилового в крови. Опьянение наступает ориентировочно при концентрации 1–2 г/л (100–200 мг%). При 3–4 г/л (300–400 мг%) развивается выраженная интоксикация. Смертельные концентрации составляют от 5 до 8 г/л (500–800 мг%).

При лечении алкогольной комы прежде всего следует наладить адекватное дыхание. Проводят туалет ротовой полости, очищают верхние дыхательные пути. Для уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез вводят атропин. Назначают ингаляции кислорода. При необходимости осуществляют искусственную вентиляцию легких. Целесообразно также введение аналептиков (коразол, кордиамин, кофеин и др.). При гемодинамических нарушениях проводят симптоматическую терапию. Следует также промыть желудок. Кроме того, необходима коррекция кислотно-основного состояния (внутривенно вводят натрия гидрокарбонат). При тяжелом состоянии пациента осуществляют гемодиализ.

В случае выраженной тошноты возможно применение противорвотных средств (метоклопрамида и др.). В связи с нарушением терморегуляции такие больные должны находиться в тепле.

Хроническое отравление спиртом этиловым (алкоголизм) характеризуется разнообразной симптоматикой. Особенно сильно страдают высшая нервная деятельность, интеллект. Снижаются умственная работоспособность, внимание, память. Могут возникать психические расстройства (белая горячка, корсаковский психоз). Поражается и периферическая иннервация (могут возникать полиневриты).

Серьезные расстройства отмечаются и со стороны внутренних органов. Например, алкоголизму сопутствуют хронический гастрит, цирроз печени, жировая дистрофия сердца, почек.

При алкоголизме происходит постепенная психическая и физическая деградация личности.

Основная задача лечения алкоголизма заключается в прекращении приема спирта этилового и выработке к нему отрицательного отношения. Отмена спирта этилового должна быть постепенной, так как резкое прекращение его применения может вызвать тяжелые явления лишения, в том числе обострение психических нарушений (например, приступ белой горячки).

Медикаментозное лечение алкоголизма следует обязательно сочетать с психотерапией.

Одним из препаратов, применяемых при лечении алкоголизма, является тетурам (антабус, дисульфирам).

$$(H_5C_2)_2N-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-S-S-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-N(C_2H_5)_2$$

Тетурам

Назначают тетурам в сочетании с приемом небольших количеств спирта этилового. Механизм действия тетурама заключается в том, что он задерживает окисление спирта этилового на уровне ацетальдегида (по-видимому, он угнетает альдегиддегидрогеназу). Накопление последнего в организме вызывает интоксикацию, которая сопровождается весьма тягостными ощущениями. Возникают чувство страха, боли в области сердца, головная боль, гипотензия, обильное потоотделение, тошнота, рвота. Ниже представлен механизм действия тетурама.

а) В обычных условиях

$$H_3C—CH_2OH \longrightarrow H_3C—COH + (H^+) \xrightarrow{H_2O}$$

Спирт этиловый — Ацетальдегид

$$\longrightarrow H_3C—COOH + (2H^+) \xrightarrow{^{1}(4O)} 2CO_2 + 2H_2O$$

Уксусная кислота

б) На фоне действия тетурама

$$H_3C—CH_2OH \longrightarrow H_3C—COH$$

Спирт этиловый — Ацетальдегид

Курс лечения тетурамом вырабатывает у пациентов отрицательный рефлекс на спирт этиловый. Лечение тетурамом следует проводить с осторожностью, под контролем врача. Пациент должен быть хорошо ориентирован в том, что даже небольшое превышение дозы спирта этилового на фоне действия тетурама может привести к смертельному исходу. Тетурам не рекомендуется в возрасте старше 50 лет, а также при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии печени, почек и обмена веществ.

Имеется препарат тетурама пролонгированного действия, получивший название эспераль (радотер). Таблетки эсператя имплантируют в подкожную клетчатку.

Иногда для выработки отрицательных условных рефлексов используют рвотное средство центрального действия апоморфин (также сочетают с приемом спирта этилового).

Кроме того, при лечении алкоголизма широко используют антагонист опиоидных анальгетиков налтрексон, а также различные психотропные средства (см. главу 11).

К сожалению, достаточно эффективных лекарственных средств, подавляющих влечение к спирту этиловому, нет.

Глава 7
СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства способствуют засыпанию и обеспечивают необходимую продолжительность сна.

В качестве снотворных средств используют препараты разных фармакологических групп. Издавна применяемые традиционные снотворные (барбитураты, некоторые алифатические соединения) по характеру влияния на ЦНС и отсутствию избирательного действия относятся к веществам наркотического типа. В небольших дозах они оказывают седативное[1] (успокаивающее), в средних – снотворное, а в больших дозах – наркотическое действие. Для наркоза их

[1] От лат. *sedatio* – успокоение.

не применяют из-за небольшой наркотической широты и длительного действия – нельзя управлять глубиной наркоза (см. рис. 6.1).

В настоящее время из препаратов, обладающих снотворным эффектом, в основном назначают анксиолитики (транквилизаторы) бензодиазепинового ряда, относящиеся к психотропным веществам (см. главу 11.4).

Снотворные средства оказывают угнетающее действие на межнейронную (синаптическую) передачу в различных образованиях ЦНС (например, в коре большого мозга, афферентных путях, лимбической системе). Для каждой группы снотворных средств характерна определенная локализация действия.

Препараты, обладающие снотворной активностью, классифицируют, исходя из принципа их действия и химического строения.

I. Снотворные средства — агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Производные бензодиазепина

Нитразепам Лоразепам Нозепам Темазепам

Диазепам Феназепам Флуразепам

2. Препараты разного химического строения («небензодиазепиновые» соединения)

Золпидем Зопиклон

II. Снотворные средства с наркотическим типом действия

1. Гетероциклические соединения

Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)

Этаминал-натрий

2. Алифатические соединения

Хлоралгидрат

Для нормализации сна используют также отдельные препараты других групп, обладающие снотворными свойствами: *блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов* (димедрол; см. главу 25), *средство для наркоза, эффективное при приеме внутрь* (натрия оксибутират; см. главу 5; 5.2). При нарушении сна, связанного с авиаперелетами на длительные расстояния, рекомендуют *препараты гормона эпифиза* – мелатонина (см. главу 20.2).

Несмотря на большой объем проведенных исследований, о механизме действия снотворных средств можно говорить только предположительно. Основные затруднения связаны с тем, что неизвестны механизмы развития физиологического сна. По современным представлениям, сон – это активный процесс, при котором функция гипногенных[1] (синхронизирующих) структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации[2] (вызывающей десинхронизацию ЭЭГ) – понижена. Очевидно, под влиянием снотворных средств изменяется взаимодействие этих двух систем в пользу гипногенной. Действительно, многие из снотворных средств, например барбитураты, оказывают угнетающее влияние на активирующую ретикулярную формацию ствола мозга, что должно благоприятствовать развитию сна. Однако это лишь один из возможных, но не единственный механизм действия снотворных средств. Так, анксиолитики бензодиазепинового ряда (см. главу 11; 11.4), способствуюшие развитию сна, в отличие от барбитуратов действуют преимущественно на лимбическую систему и ее связи с другими отделами головного мозга, обеспечивающими циклическую смену бодрствования и сна.

---

[1] От греч. *hypnos* – сон. К гипногенным зонам относят ряд структур таламуса, гипоталамуса и каудальных отделов ретикулярной формации.

[2] Ростральная часть ретикулярной формации.

Химические структуры некоторых снотворных средств

Гетероциклические соединения

Производные бензодиазепина

Нитразепам

Производные барбитуровой кислоты

Этаминал-натрий

Разного химического строения

Золпидем

Зопиклон

Алифатические соединения

$Cl_3C—CH(OH)_2$

Хлоралгидрат

Большое внимание привлекают вещества, образующиеся в тканях мозга и обладающие снотворной активностью (например, пептид δ-сна). Естественно, что выделение эндогенных соединений, обладающих гипногенными свойствами, представляет большой интерес не только для понимания механизма развития сна, но и для создания лекарственных средств нового типа.

Следует учитывать, что сон, вызываемый большинством снотворных средств, по своему течению отличается от естественного сна. Как известно, в обычных условиях в течение сна несколько раз чередуются так называемый «медленный» сон[1] (ортодоксальный, переднемозговой, синхронизированный; non-REM-*sleep*) и «быстрый» сон (парадоксальный, заднемозговой, десинхронизированный; сон, сопровождающийся быстрыми движениями глазных яблок; REM-*sleep*[2]). Последний

[1] В свою очередь в «медленном» сне выделяют 4 фазы: I фаза – на ЭЭГ: α-, β- и θ-ритмы; II фаза – на ЭЭГ: θ-ритм, веретена, K-комплексы; III фаза – на ЭЭГ: θ- и δ-ритмы, веретена; IV фаза – на ЭЭГ: δ-ритм; III и IV фазы – δ-сон.

[2] REM (Rapid eye movement)-*sleep* (англ.) – сон, сопровождающийся быстрыми движениями глазных яблок.

составляет 20–25% от обшей продолжительности сна. Длительные нарушения в течение каждой из этих фаз неблагоприятно отражаются на состоянии организма (возникают поведенческие, психические расстройства). Оказалось, что большинство снотворных средств (барбитураты и др.) существенно изменяют структуру сна. Прежде всего это касается «быстрого» сна (увеличивается латентный период появления 1 фазы «быстрого» сна, уменьшается общая его продолжительность). Отмена снотворных может сопровождаться так называемым феноменом «отдачи», выраженность которого зависит от дозы препаратов и срока их применения. При этом продолжительность «быстрого» сна определенное время превышает обычные величины, латентный период его укорачивается, отмечаются обилие сновидений, ночные кошмары, частые пробуждения. В связи с этим особое внимание привлекают снотворные средства, не оказывающие влияния или минимально воздействующие на соотношение фаз сна и способствующие развитию сна, близкого к естественному.

Не отмечено влияния на «быстрый» сон натрия оксибутирата и хлоралгидрата или это влияние незначительно, однако оба препарата имеют ряд недостатков. Мало влияют на структуру сна золпидем и зопиклон. Препараты из группы бензодиазепинов (нитразепам, диазепам и др.) укорачивают фазу «быстрого» сна в меньшей степени, чем барбитураты.

7.1. АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Многие анксиолитики, относящиеся к производным бензодиазепина, обладают выраженной снотворной активностью (нитразепам, диазепам, феназепам и др.). Основное их действие заключается в устранении психического напряжения. Наступающее при этом успокоение способствует развитию сна.

Анксиолитики бензодиазепинового ряда (см. главу 11; 11.4) обладают анксиолитической, снотворной, седативной, противосудорожной, мышечно-расслабляющей и амнестической активностью. Анксиолитический и снотворный эффекты связаны преимущественно с их угнетающим влиянием на лимбическую систему (гиппокамп) и в меньшей степени – на активирующую ретикулярную формацию ствола мозга и кору большого мозга. Мышечно-расслабляющее действие обусловлено подавлением полисинаптических спинальных рефлексов. Механизм противосудорожного (противоэпилептического) действия, очевидно, является результатом активации тормозных процессов мозга, что ограничивает распространение патологической импульсации.

Механизм седативного, снотворного и других эффектов бензодиазепинов связывают с их взаимодействием со специальными бензодиазепиновыми рецепторами[1]. Последние являются частью макромолекулярного комплекса ГАМК$_А$-рецептора, включающего рецепторы, чувствительные к ГАМК, бензодиазепинам и барбитуратам, а также ионофоры хлора (рис. 7.1)[2]. За счет аллостерического взаимодействия со специфическими рецепторами бензодиазепины повышают аффинитет ГАМК к ГАМК$_А$-рецепторам и усиливают тормозное действие ГАМК. Происходит более частое открывание ионофоров хлора. При этом повыша-

[1] Бензодиазепины неизбирательно взаимодействуют с разными подтипами бензодиазепиновых рецепторов (сокращенно их обозначают BZ_1, BZ_2, BZ_3, или соответственно ω_1, ω_2, ω_3).

[2] Макромолекулярный комплекс включает также отдельный участок связывания пикротоксина (аналептик, блокирующий хлорные каналы; в больших дозах вызывает судороги).

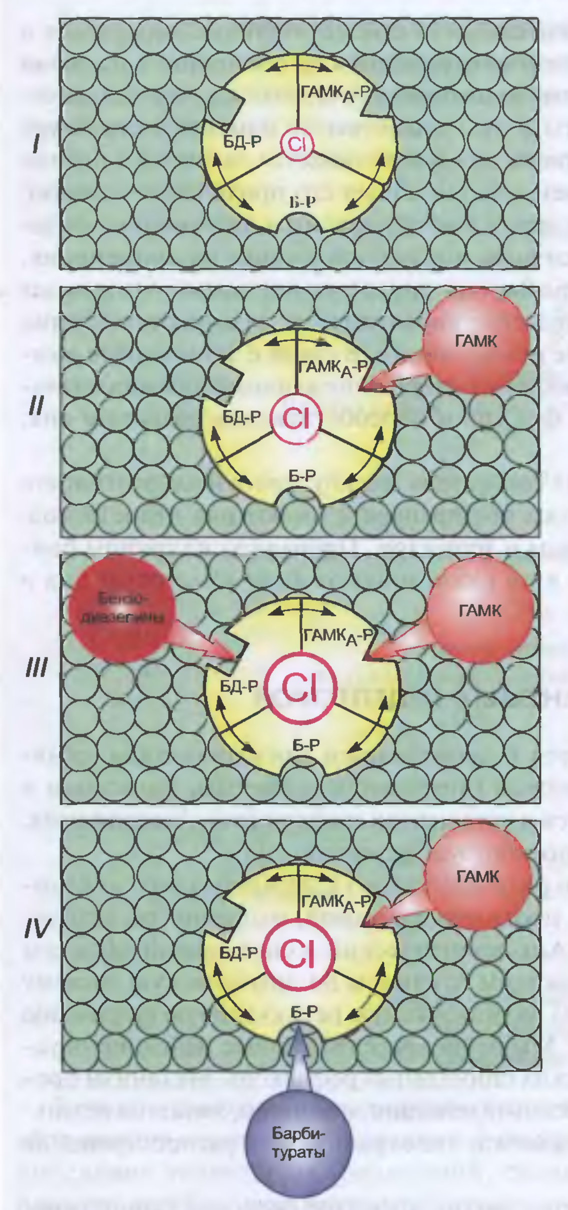


Рис. 7.1. Принцип ГАМК-миметического действия бензодиазепинов и барбитуратов.
Представлена условная схема ГАМК$_A$-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса с ионофором хлора.
I – состояние покоя; II – повышение проводимости хлорных каналов под влиянием ГАМК. Бензодиазепины (III) и барбитураты (IV) аллостерически усиливают действие ГАМК. Увеличивается поступление ионов хлора внутрь нейрона, что усиливает тормозной эффект. ГАМК$_A$-Р – ГАМК$_A$-рецептор; БД-Р – бензодиазепиновый рецептор; Б-Р – барбитуратный рецептор.

ется поступление ионов хлора внутрь нейронов, что приводит к увеличению тормозного постсинаптического потенциала.

Применяемые бензодиазепины различаются главным образом по фармакокинетике. Часть из них подвергается биотрансформации с образованием активных длительно действующих метаболитов (флуразепам, диазепам и др.). У таких препаратов общая продолжительность действия складывается из длительности эффектов как исходного вещества, так и его метаболитов.

Ряд бензодиазепинов не образуют активных метаболитов либо они быстро инактивируются (лоразепам, темазепам и др.). Препараты этого типа предпочтительнее в качестве снотворных средств, так как последействие у них выражено в меньшей степени.

По продолжительности психоседативного действия производные бензодиазепина могут быть представлены следующими группами[1].

1. *Препараты средней продолжительности действия.*

А ($t_{1/2}$ = 12–18 ч): лоразепам (ативан), нозепам (оксазепам, тазепам), темазепам (рестроил).

В ($t_{1/2}$ ≈ 24 ч): нитразепам (радедорм, эуноктин).

2. *Препараты длительного действия* ($t_{1/2}$ = 30–40 ч и более): феназепам, флуразепам (далман), диазепам (сибазон, седуксен).

Все приведенные бензодиазепины вызывают сон продолжительностью 6–8 ч. Однако чем длительнее действие препарата, тем больше вероятность последействия, которое проявляется в течение дня в виде седативного эффекта, замедления двигательных реакций, нарушений памяти. При повторных назначениях происходит кумуляция препаратов, которая находится в прямой зависимости от длительности их действия.

[1] Для ориентировки приведены цифры, отражающие «период полужизни» препаратов ($t_{1/2}$).

Феномен «отдачи», возникающий при резкой отмене препарата, более типичен для кратковременно действующих бензодиазепинов. Чтобы избежать этого осложнения, бензодиазепины следует отменять постепенно.

Одним из широко применяемых в нашей стране препаратов этой группы является нитразепам. Снотворное действия нитразепама после его введения внутрь наступает через 30–60 мин и продолжается до 8 ч. Последействие мало выражено. Нитразепам усиливает и пролонгирует действие средств для наркоза, спирта этилового, снотворных наркотического типа. На сердечно-сосудистую систему здоровых людей практически не влияет.

Хорошо всасывается из кишечника. Биотрансформация нитразепама происходит в печени. Препарат кумулирует. При повторном применении развивается привыкание.

От барбитуратов нитразепам (и другие производные бензодиазепина) отличается в лучшую сторону по следующим признакам: а) в меньшей степени изменяет структуру сна; б) обладает большей широтой терапевтического действия, поэтому меньше опасность острого отравления; в) менее выражена индукция микросомальных ферментов печени; г) меньше риск развития лекарственной зависимости (однако учитывать это необходимо).

Аналогично нитразепаму темазепам и флуразепам используются в основном как снотворные средства. Остальные препараты применяют более широко: как анксиолитики, снотворные, при эпилептическом статусе и по ряду других показаний (см. главу 14.4).

В настоящее время бензодиазепины относятся к числу наиболее оптимальных препаратов для применения в качестве снотворных средств. Особенно эффективны они при нарушении сна, связанном с эмоциональным напряжением, беспокойством, тревогой.

Фармакологию других препаратов см. в главе 14.4.

Антагонистом бензодиазепиновых агонистов является флумазенил.

За последние годы синтезированы снотворные средства, не относящиеся к бензодиазепинам, но обладающие сродством к бензодиазепиновым рецепторам. К этой группе препаратов относятся золпидем и зопиклон (табл. 7.1). Места их связывания с бензодиазепиновыми рецепторами отличаются от таковых для бензодиазепинов. Однако и они приводят к активации ГАМК$_А$-рецепторов, более

Таблица 7.1. Сравнительная оценка золпидема и зопиклона

Характеристики \ Препараты	Золпидем	Зопиклон
Всасывание в ЖКТ	Быстрое	Быстрое
Биодоступность, %	~ 70	~ 80
Время накопления максимальной концентрации в крови, ч	до 3	до 2
Период «полужизни» ($t_{½}$), ч	~2,5	3,5-6,5
Биотрансформация в печени, %	~ 100	75—80
Выведение	Почками, кишечником	Кишечником, почками
Влияние на структуру сна	Незначительное или отсутствие	Незначительное или отсутствие
Привыкание, лекарственная зависимость	+	+

частому открыванию хлорных ионофоров и развитию гиперполяризации. Усиливается процесс торможения, что и лежит в основе развивающегося снотворного и седативного эффектов.

Золпидем (ивадал) является производным имидазопиридина. Оказывает выраженное снотворное и седативное действие. В незначительной степени выражены анксиолитический, мышечно-расслабляющий, противосудорожный и амнестический эффекты. Избирательно взаимодействует с первым подтипом бензодиазепиновых рецепторов (BZ_1-, или ω_1-подтип). Мало влияет на фазы сна.

Из побочных эффектов возможны аллергические реакции, гипотензия, возбуждение, галлюцинации, атаксия, диспепсические явления, сонливость в дневное время. Феномен «отдачи» выражен в небольшой степени. При длительном приеме возникают привыкание и лекарственная зависимость (психическая и физическая), поэтому желательно непродолжительное применение препарата (не более 4 нед).

Сходен с золпидемом препарат зопиклон (имован). Это производное циклопирролона. Обладает снотворным, седативным, анксиолитическим, мышечно-расслабляющим и противосудорожным эффектами.

При длительном применении возникают привыкание и лекарственная зависимость (психическая и физическая). Из побочных эффектов отмечаются металлический горький вкус, иногда тошнота, рвота, головная боль, головокружение, аллергические реакции. Возможны психические и поведенческие расстройства, нарушение координации. Феномен «отдачи» выражен в небольшой степени. Длительность применения следует ограничивать 4 нед. В этом случае привыкание и лекарственная зависимость могут не выявляться, а побочные эффекты незначительны.

При передозировке золпидема и зопиклона в качестве антидота используют флумазенил.

7.2. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Значительное число таких снотворных относится к производным барбитуровой кислоты.

Показано, что барбитураты взаимодействуют с аллостерическим участком $ГАМК_А$-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса и повышают аффинитет ГАМК к $ГАМК_А$-рецепторам (см. рис. 7.1). Это приводит к более длительному открыванию в нейрональных мембранах каналов для ионов хлора и увеличению их поступления в клетку. При этом тормозной эффект ГАМК усиливается. Таким образом, и в случае барбитуратов успокаивающий и снотворный эффекты также в значительной степени обусловлены их ГАМК-миметическим действием. Однако есть основания считать, что барбитураты, взаимодействуя с мембраной нейронов и изменяя ее физико-химические свойства, нарушают функцию и других ионных каналов (натриевых, калиевых, кальциевых). Обсуждается также значение антагонизма барбитуратов в отношении ряда возбуждающих медиаторов (глутамата и др.).

К группе барбитуратов относятся фенобарбитал (люминал, фенобарбитон), этаминал-натрий (пентобарбитал-натрий, нембутал) и другие препараты.

Выделяют препараты *длительного действия* (фенобарбитал) и *средней продолжительности действия* (этаминал-натрий). Однако, согласно клиническим наблюдениям, снотворные из обеих групп способствуют развитию сна длительностью около 8 ч. Разная продолжительность действия проявляется в выраженности последействия и степени кумуляции.

В прекращении снотворного действия барбитуратов принимают участие разные процессы. Один из них – энзиматическая инактивация веществ микросомальными ферментами печени. Чаще всего происходит окисление (гидроксилирование радикалов при C^5). В связи с этим при патологии печени, сопровождающейся снижением активности ее ферментных систем, длительность действия барбитуратов увеличивается. Последнее, естественно, относится к тем препаратам, основное количество которых подвергается биотрансформации (этаминал-натрий). Следует учитывать, что барбитураты (особенно фенобарбитал) вызывают индукцию микросомальных ферментов. Поэтому при повторном введении барбитуратов скорость их метаболизма возрастает. Очевидно, что последнее является одной из важных причин развития привыкания к ним. Кроме того, индукция микросомальных ферментов сказывается на скорости биотрансформации соединений из других химических групп.

Продолжительность действия ряда производных барбитуровой кислоты зависит и от скорости их выведения почками. Это относится к соединениям, которые в значительной степени выводятся почками в неизмененном виде (фенобарбитал). При нарушении функции почек действие таких барбитуратов заметно пролонгируется.

Длительность снотворного эффекта зависит также от перераспределения веществ в организме. Имеются в виду главным образом снижение содержания барбитуратов в тканях мозга и их депонирование в жировой ткани в случае высокой липофильности соединений.

При применении барбитуратов (даже однократном) на следующий день после пробуждения может отмечаться последействие – ощущение вялости, разбитости, нарушение психомоторных реакций, внимания. Чем медленнее выводится (инактивируется) препарат, тем выраженнее последействие. Так, снижение содержания фенобарбитала в плазме крови на 50% от введенной дозы ($t_{1/2}$) происходит примерно через 3,5 дня, поэтому последействие наблюдается относительно часто. В меньшей степени оно отмечается после применения этаминал-натрия (его $t_{1/2}$ составляет 30–40 ч).

Для барбитуратов при повторном их применении характерна материальная кумуляция. Наиболее выражена она у препаратов, медленно выделяющихся из организма (например, у фенобарбитала).

При длительном применении барбитуратов развивается дефицит фазы «быстрого» сна. Как отмечалось, при резкой отмене препаратов возникает так называемый феномен «отдачи», который может сохраняться несколько недель.

Непрерывное длительное применение барбитуратов приводит к развитию привыкания и может быть причиной лекарственной зависимости (психической и физической). При ежедневном использовании барбитуратов привыкание к ним выявляется примерно через 2 нед после начала приема. Скорость развития лекарственной зависимости в значительной степени определяется дозой препарата. Если дозы достаточно велики, лекарственная зависимость может развиться через 1–3 мес. Отмена препарата при наличии лекарственной зависимости сопровождается тяжелыми психическими и соматическими нарушениями (синдром абстиненции). Возникают беспокойство, раздражительность, страх, рвота, нарушение зрения, судороги, ортостатическая гипотензия и др. В тяжелых случаях может наступить смерть.

Вводят барбитураты обычно внутрь, реже – ректально. Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Частично связываются с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами). Легко проникают через тканевые барьеры. Выделяются почками.

В основном барбитураты назначают в качестве снотворных средств (за 30–60 мин до сна). Однако в последнее время их использование резко уменьшилось в связи с появлением агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Фенобарбитал в качестве снотворного средства практически не применяют. Используют барбитураты и как седативные средства (1/3–1/5 и менее от снотворной дозы). Кроме того, фенобарбитал является противоэпилептическим препаратом (см. главу 9).

При использовании барбитуратов в терапевтических дозах каких-либо существенных нарушений со стороны внутренних органов и их систем обычно не наблюдается. Вместе с тем возможны аллергические реакции (кожные поражения, желтуха, лихорадка и др.). Наиболее часто они возникают при назначении фенобарбитала.

Острые отравления барбитуратами возникают в результате случайной или преднамеренной передозировки. Наступает угнетение ЦНС. При тяжелом отравлении развивается кома, сознание отсутствует, рефлекторная активность подавлена. Угнетаются центры продолговатого мозга. В связи с угнетением дыхательного центра снижается объем дыхания. Падает артериальное давление (гипотензия связана не только с центральным действием, но также с угнетающим влиянием веществ на сердце, ганглии, а также с прямым миотропным сосудорасширяющим действием). Нарушается функция почек.

Лечение острых отравлений заключается в ускорении выведения препарата из организма и в поддержании жизненно важных функций. Если введенный барбитурат полностью не всосался из желудочно-кишечного тракта, делают промывание желудка, дают адсорбирующие средства, солевые слабительные. Для ускорения выведения уже всосавшегося вещества назначают большие количества растворов электролитов и осмотические мочегонные или фуросемид (см. главу 16), вызывающие быстрое и значительное увеличение диуреза (так называемый форсированный диурез). Выведению барбитуратов может также способствовать применение щелочных растворов. При очень высоких концентрациях барбитуратов в крови проводят гемосорбцию, а также перитонеальный диализ и гемодиализ.

Одна из основных задач лечения отравлений барбитуратами заключается в налаживании адекватного дыхания и устранении или предупреждении гипоксии. В тяжелых случаях проводят искусственное дыхание. Аналептики (бемегрид, коразол и др.; см. главу 12) назначают только при легких формах отравления; при тяжелом отравлении они не только не способствуют восстановлению дыхания, но могут даже ухудшить состояние пациента. Следует учитывать возможность развития пневмонии. При возникновении гипотензии, коллапса вводят кровь, кровезаменители, а также норадреналин. При почечной недостаточности (олигоурия[1], анурия[2]) нередко показан гемодиализ. Прогноз зависит от дозы снотворного вещества, своевременности начала лечения, состояния организма.

Изложенные принципы лечения острых отравлений барбитуратами используют и при передозировке снотворных средств из других групп.

Хроническое отравление чаще всего возникает при приеме барбитуратов, обладающих выраженной кумуляцией (фенобарбитал). Проявляется это апатией, сонливостью, слабостью, нарушением равновесия, нечленораздельной речью, головокружением. Возможны галлюцинации, психомоторное возбуждение, судороги. Могут страдать также кровообращение, пищеварение, функции печени, почек. При этом следует учитывать возможность развития лекарственной зависимости, при которой нельзя тотчас прекращать введение препарата, так как воз-

---

[1] Уменьшение количества выделяемой мочи. От греч. *oligos* – малый, *uron* – моча.

[2] Прекращение отделения мочи почками. *An* (греч.) – отрицание.

никает синдром абстиненции. В связи с этим при лечении хронических отравлений дозу барбитурата снижают постепенно до полной его отмены. Одновременно проводят симптоматическое лечение и психотерапию.

Ряд снотворных средств относится к алифатическим соединениям. Одним из них является хлоралгидрат. Это первое синтетическое снотворное, использованное в практической медицине. Оказывает выраженный снотворный эффект. Способствует развитию сна продолжительностью до 8 ч. От барбитуратов отличается тем, что практически не нарушает структуру сна. В больших дозах вызывает наркоз. Наркотическая широта у хлоралгидрата небольшая (быстро наступает угнетение центров продолговатого мозга).

Всасывается из кишечника быстро. Свободно проходит через тканевые барьеры. В организме превращается в трихлорэтанол (по свойствам аналогичен хлоралгидрату). Хлоралгидрат в небольшой степени стимулирует синтез микросомальных ферментов печени. Метаболиты и конъюгаты хлоралгидрата выделяются почками.

При повторном введении хлоралгидрата к нему развивается привыкание, возможна лекарственная зависимость (психическая и физическая). Кумуляция практически не возникает.

Применяют препарат внутрь или ректально (в клизмах) в качестве снотворного (за 15–30 мин до сна), седативного или противосудорожного средства.

Хлоралгидрат обладает рядом отрицательных свойств. К ним относится возможное неблагоприятное влияние на паренхиматозные органы: печень, почки, сердце. Проявляются данные токсические эффекты главным образом на фоне патологических изменений этих органов, а также при передозировке. Кроме того, хлоралгидрат оказывает выраженное раздражающее действие, поэтому его обычно назначают в сочетании со слизями. Наиболее целесообразно кратковременное применение хлоралгидрата (1–3 дня).

Применяют снотворные средства достаточно широко. При назначении этих препаратов следует учитывать возможность развития привыкания к ним и лекарственной зависимости. Поэтому целесообразно назначать их в минимальной эффективной дозе и не дольше 1 мес либо делать интервалы между приемами 2–3 дня. Необходимо ориентировать пациентов в способности препаратов вызывать последействие, что может отрицательно влиять на их профессиональную деятельность. Важно также иметь в виду взаимодействие с другими лекарственными веществами и этиловым спиртом. Нельзя не учитывать и изменение фармакокинетики снотворных средств при патологии печени и почек. Отменять препараты следует постепенно, чтобы не развился синдром «отдачи» (а при физической лекарственной зависимости – абстинентный синдром).

Несмотря на значительное число снотворных средств, создание новых, более совершенных препаратов, способствующих нормализации сна, по-прежнему остается одной из важных задач фармакологии. Необходимо, чтобы наряду с высокой активностью, отсутствием побочных эффектов и большой терапевтической широтой новые снотворные средства не приводили бы к нарушению соотношения фаз сна, не вызывали кумуляции, привыкания и лекарственной зависимости.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Нитразепам – *Nitrazepam*	Внутрь 0,005–0,01 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г
Золпидем – *Zolpidem*	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,01 г
Этаминал-натрий – *Aethaminalum natrium*	Внутрь 0,1–0,2 г; ректально 0,2 г	Порошок; таблетки по 0,1 г
Хлоралгидрат – *Chlorali hydras*	Внутрь и ректально (в клизмах) 0,5–1 г	Порошок

Глава 8
БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ (АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ) СРЕДСТВА

Причиной острых и хронических болевых ощущений могут быть как органические, так и психогенные нарушения. Боль возникает при повреждающих воздействиях на кожу, слизистые оболочки, связки, мышцы, суставы, внутренние органы. Нередко боль обусловлена нарушением функции самой нервной системы. Это так называемые нейропатические боли, связанные с прямой травмой периферических нервов или мозговой ткани, с ишемией, инфекцией, разрастанием опухолей и т.д.

С учетом очень большой распространенности патологических процессов, сопровождающихся болями[1], которые могут сохраняться месяцами и годами, значимость болеутоляющих средств трудно переоценить. Устранение или облегчение боли анальгетиками улучшает физическое и психическое состояние пациента, что благоприятно сказывается на его профессиональной и социальной жизни.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами, которые получили название «ноцицепторы»[2]. Они представляют собой окончания древовидно-разветвленных афферентных волокон, расположенных в коже, мышцах, суставных капсулах, надкостнице, внутренних органах и т.д. Повреждающими (ноцицептивными) раздражителями могут быть механические, термические и химические воздействия. Причиной боли нередко является патологический процесс (например, воспаление). Известны эндогенные вещества, которые, воздействуя на ноцицепторы, способны вызывать болевые ощущения (брадикинин, гистамин, серотонин, ионы калия и др.). Простагландины (например, E_2) повышают чувствительность ноцицепторов к химическому (и термическому) раздражению.

Вызванные болевым раздражением импульсы распространяются по С- и A_δ-волокнам и поступают в задние рога спинного мозга (рис. 8.1). Здесь происходит первое переключение с афферентных волокон на вставочные нейроны. Отсюда возбуждение распространяется по ряду путей. Один из них – восходящие афферентные тракты. Они проводят возбуждение к вышележащим отделам – ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, к базальным ганглиям, лимбической системе и коре большого мозга. Сочетанное взаимодействие этих структур приводит к восприятию и оценке боли с последующими поведенческими и вегетативными реакциями. Второй путь – передача импульсов на мотонейроны спинного мозга, что проявляется двигательным рефлексом. Третий путь осуществляется за счет возбуждения нейронов боковых рогов, в результате чего активируется адренергическая (симпатическая) иннервация.

Функционирование нейронов задних рогов спинного мозга регулируется супраспинальной антиноцицептивной системой. Последняя представлена комплексом структур[3], оказывающих нисходящее тормозное влияние на передачу болевых стимулов с первичных афферентных волокон на вставочные нейроны. Например, показано, что электрическое раздражение околоводопроводного серого вещества или парагигантоклеточного ретикулярного ядра либо микроинъекция в

---

[1] Хроническими болями страдают 8–30% взрослого населения.

[2] От лат. *noceo* – повреждаю.

[3] К ним относятся ядра среднего мозга (околоводопроводное серое вещество – *periaqueductal gray*), продолговатого мозга (большое ядро шва – *nucleus raphe magnus*; большеклеточное, гигантоклеточное, парагигантоклеточное и латеральное ретикулярные ядра – *nuclei reticulares magnocellularis, gigantocellularis et lateralis*; голубое пятно – *locus coeruleus*) и др.

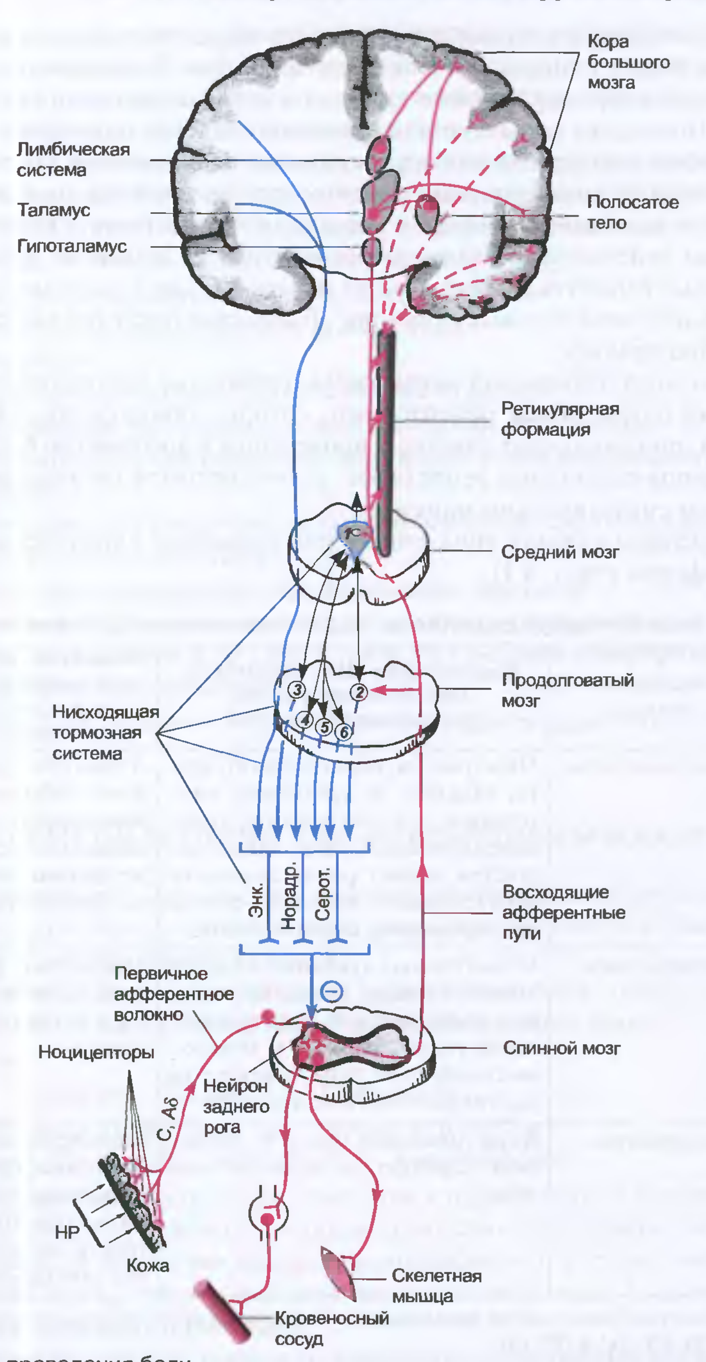


Рис. 8.1. Пути проведения боли.
НР – ноцицептивное раздражение; Серот. – серотонинергические волокна; Норадр. – норадренергические волокна; Энк. – энкефалинергические волокна; минус – тормозной эффект.
1 – околоводопроводное серое вещество; *2* – большое ядро шва; *3* – голубое пятно; *4* – большеклеточное ретикулярное ядро; *5* – гигантоклеточное ретикулярное ядро; *6* – парагигантоклеточное ядро.

них энкефалинов вызывает снижение болевой чувствительности. Осуществляется нисходящее торможение за счет серотонинергических, норадренергических и, очевидно, пептидергических (энкефалинергических и др.) нейронов.

Следует учитывать и наличие значительного числа различных эндогенных пептидов, в том числе с анальгетической активностью (*энкефалины*, *β-эндорфин*, *динорфины, эндоморфины*), а также альгетическими[1] свойствами (например, субстанция Р). Последние вызывают или усиливают болевые ощущения. Кроме того, недавно выделен эндогенный пептид, названный ***ноцицептином***. Он специфически взаимодействует со специальными рецепторами, отличающимися от опиоидных рецепторов[2], и принимает участие в регуляции ноцицепции. Обладают антиноцицептивным действием. В тканях мозга образуются и многие другие биологически активные вещества, которые могут играть роль не только медиаторов, но и модуляторов передачи болевых стимулов[3]. В качестве последних выступают и некоторые нейрогормоны.

Пептиды с анальгетической активностью (опиоиды) взаимодействуют со специфическими опиоидными рецепторами, которые обнаружены в большинстве образований, принимающих участие в проведении и восприятии боли. Выявлено несколько типов опиоидных рецепторов, различающихся по чувствительности к эндогенным и синтетическим опиоидам.

С возбуждением каждого типа рецепторов связывают определенные физиологические эффекты (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Типы опиоидных рецепторов: эндогенные лиганды, локализация, эффекты

Тип опиоидных рецепторов[1]	Эндогенные лиганды	Локализация в ЦНС рецепторов, принимающих участие в регуляции ноцицепции	Некоторые эффекты, связанные с активацией центральных и периферических опиоидных рецепторов
μ (мю)	Эндоморфины	Неостриатум, кора головного мозга, таламус, *n. accumbens*, гиппокамп, миндалевидное тело, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга, большое ядро шва, околоводопроводное серое вещество	Анальгезия, седативный эффект, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, брадикардия, миоз
δ (дельта)	Энкефалины	Обонятельная луковица, кора головного мозга, неостриатум, *n. accumbens*, таламус, гипоталамус, ствол головного мозга, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта
κ (каппа)	Динорфины	Кора головного мозга, *n. accumbens*, перегородка, межножковое ядро	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, миоз, небольшое снижение моторики желудочно-кищечного тракта, возможна физическая зависимость

[1] Комитетом Международного союза фармакологов предложена новая номенклатура опиоидных рецепторов: OP_1 (δ), OP_2 (κ) и OP_3 (μ).

Выделен и ряд подтипов опиоидных рецепторов, имеющих определенную функциональную значимость. Так, супраспинальную анальгезию связывают с μ_1-, κ_3-, δ_1- и δ_2-подтипами, а спинальную – с μ_2-, δ_2-и κ_1-подтипами.

[1] *Algesis* (греч.) – ощущение боли.

[2] ORL1 – опиоидоподобный рецептор (*opioid receptor like protein*). Его обозначают также N/OFQ (nociceptin/orfanin FQ) рецептор или OP_4.

[3] О ваниллоидных (капсаициновых) рецепторах и их лигандах см. на с. 165.

Таким образом, в организме функционирует сложная нейрогуморальная антиноцицептивная система. В случае ее недостаточности (при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии) болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств.

Анальгетики[1] – препараты, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют болевую чувствительность. Они не выключают сознание и не угнетают другие виды чувствительности. Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, их подразделяют на следующие группы.

I. *Средства преимущественно центрального действия*
  А. Опиоидные (наркотические) анальгетики
    1. Агонисты
    2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты
  Б. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью
    1. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные парааминофенола)
    2. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

II. *Средства преимущественно периферического действия*
  Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные салициловой кислоты, пиразолона и др.; см. в главе 24 в разделе «Нестероидные противовоспалительные средства»).

В этой главе будут рассмотрены анальгетики, действующие преимущественно на ЦНС.

8.1. ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ И ИХ АНТАГОНИСТЫ

Фармакологические эффекты опиоидных анальгетиков и их антагонистов обусловлены взаимодействием с опиоидными рецепторами, которые обнаружены как в ЦНС, так и в периферических тканях.

Исходя из принципа взаимодействия анальгетиков этой группы с опиоидными рецепторами, их можно представить в виде следующих групп.

Агонисты

Морфин Промедол Фентанил Суфентанил

Агонисты-антагонисты и частичные агонисты

Пентазоцин Налбуфин Буторфанол Бупренорфин

Многие опиоидные анальгетики относятся к первой группе веществ. Однако в этом качестве могут быть использованы и агонисты-антагонисты, если у них доминируют свойства агонистов (например, пентазоцин), а также частичные агонисты. В связи с тем, что эти анальгетики взаимодействуют с опиоидными рецепторами, их называют опиоидами.

Опиоидные анальгетики оказывают выраженное угнетающее влияние на ЦНС. Оно проявляется анальгетическим, снотворным, противокашлевым действием. Кроме того, большинство из них изменяют настроение (возникает эйфория) и вызывают лекарственную зависимость (психическую и физическую).

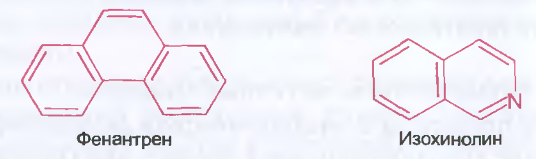
К группе опиоидных анальгетиков относится ряд препаратов, получаемых как из растительного сырья, так и синтетическим путем.

[1] Происхождение термина «анальгетик» см. в главе 5.

Агонисты опиоидных рецепторов

Широкое распространение в медицинской практике получил алкалоид[1] морфин. Выделяют его из опия[2], который является застывшим млечным соком, вытекающим из надрезов головок снотворного мака – *Papaver somniferum* (рис. 8.2). В опии, предназначенном для медицинских целей, должно быть не менее 10% морфина. Всего опий содержит более 20 алкалоидов.

По химической структуре одни алкалоиды опия относятся к производным фенантрена, другие – к производным изохинолина.



Для производных фенантрена (морфин, кодеин и др.) характерно в основном угнетающее действие на ЦНС (анальгетическое, противокашлевое), а для алкалоидов изохинолинового ряда (папаверин и др.) – прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы.

В настоящем разделе из алкалоидов опия будет рассмотрен только морфин как типичный представитель опиоидных (наркотических) анальгетиков.

Основным для морфина является болеутоляющий эффект. Морфин обладает достаточно выраженной избирательностью болеутоляющего действия. Другие виды чувствительности (тактильную, температурную чувствительность, слух, зрение) в терапевтических дозах он не подавляет.

Механизм болеутоляющего действия морфина выяснен не полностью. Тем не менее есть все основания считать, что он складывается из следующих основных компонентов: 1) угнетения процесса межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути и 2) нарушения субъективно-эмоционального восприятия, оценки боли и реакции на нее[3].

Механизм болеутоляющего действия морфина обусловлен его взаимодействием с опиоидными рецепторами ($\mu > \kappa \approx \delta$), агонистом которых он является. Стимуляция морфином опиоидных рецепторов проявляется активацией эндогенной антиноцицептивной системы и нарушением межнейронной передачи болевых стимулов на разных уровнях ЦНС. Так, существенное значение имеет прямое

Рис. 8.2. Снотворный мак – *Papaver somniferum L.* (содержит алкалоиды морфин, кодеин, папаверин и др.).

---

[1] Значение термина «алкалоид» см в разделе 1.3.

[2] От греч. *opos* – сок. Получают опий вручную, надрезая незрелые маковые головки и затем собирая высохший на воздухе млечный сок.

[3] За последние годы появились данные о наличии у опиоидов периферического компонента анальгетического действия. Так, было показано, что в эксперименте в условиях воспаления опиоиды снижают болевую чувствительность к механическому воздействию. Очевидно, опиоидергические процессы принимают участие в модуляции боли в воспаленных тканях.

В.А. СЕРТЮРНЕР (1783–1841).
В 1806 г. выделил из снотворного мака алкалоид морфин. Это был первый алкалоид, полученный в очищенном виде.

угнетающее влияние морфина на спинальные нейроны. При этом происходит нарушение межнейронной передачи возбуждения на уровне задних рогов спинного мозга. Важно также действие морфина на супраспинальные ядра, участвующие в нисходящем контроле активности нейронов задних рогов спинного мозга. В эксперименте показано, что введение морфина в некоторые из этих ядер (например, в околоводопроводное серое вещество, в ретикулярные парагигантоклеточное и гигантоклеточное ядра) вызывает анальгезию. Важность нисходящей системы доказывается также тем, что разрушение большого ядра шва в значительной степени снижает анальгетическое действие морфина. Таким образом, угнетающее влияние морфина на передачу болевых импульсов в спинном мозге с первичных афферентных волокон на вставочные нейроны складывается из усиления нисходящих тормозных влияний и прямого угнетающего действия на межнейронную передачу в спинном мозге. Эти виды действия локализуются как на постсинаптических нейронах, так и на уровне пресинаптических окончаний. В последнем случае морфин, стимулируя пресинаптические опиоидные рецепторы окончаний первичных афферентов, уменьшает высвобождение медиаторов (например, глутамата, субстанции Р), принимающих участие в передаче ноцицептивных стимулов. Торможение постсинаптических нейронов обусловлено их гиперполяризацией (за счет активации постсинаптических K^+-каналов). Нарушение морфином межнейронной передачи в спинном мозге снижает интенсивность импульсации, поступающей в восходящие афферентные пути, а также уменьшает двигательные и вегетативные реакции (рис. 8.3).

Изменение восприятия боли связано, по-видимому, не только с уменьшением поступления болевых импульсов к вышележащим отделам, но также с успокаивающим действием морфина. Последнее, очевидно, сказывается на оценке боли и ее эмоциональной окраске, что имеет важное значение для двигательных и вегетативных проявлений боли. Роль психического состояния для оценки болевых ощущений очень велика. Достаточно отметить, что положительный эффект плацебо при некоторых болях достигает 35–40%.

Успокаивающее действие морфина может быть связано с его влиянием на нейроны коры головного мозга, на активирующую восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга, а также на лимбическую систему и гипоталамус. Например, известно, что морфин угнетает реакцию активации коры головного мозга (подавляет десинхронизацию ЭЭГ на внешние раздражения), а также реакцию лимбической системы и гипоталамуса на афферентные импульсы.

Одно из типичных проявлений психотропного действия морфина – вызываемое им состояние *эйфории*[1], которая заключается в повышенном настроении,

[1] От греч. *eu* — хорошо, *phero* — переношу.

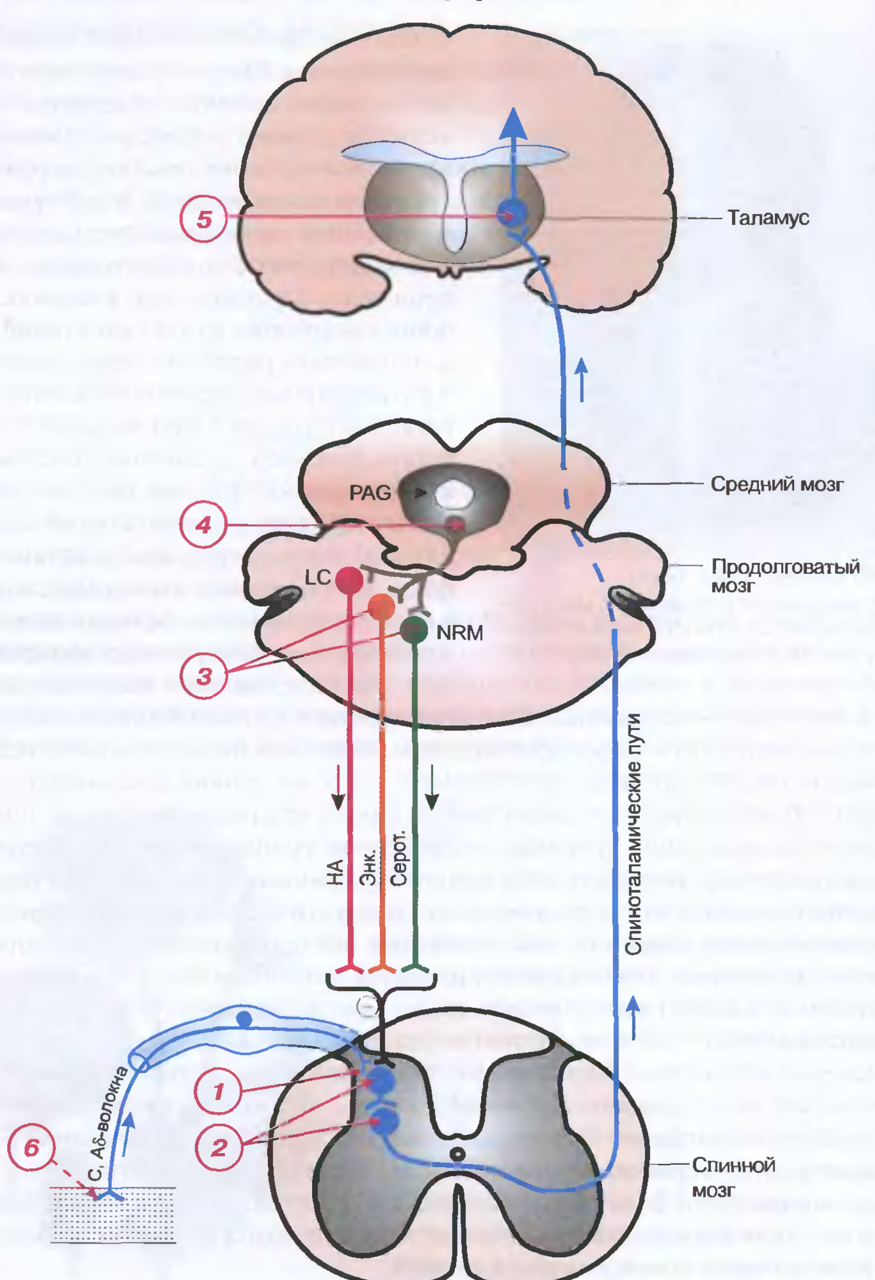


Рис. 8.3. Возможные точки приложения действия морфина.
Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС.
1 – влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например субстанции Р, глутамата); *2* – влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к угнетению их активности; *3, 4* – активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; *5* – угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; *6* – при воспалении снижение чувствительности окончаний афферентных нервов. PAG – околоводопроводное серое вещество; LC – голубое пятно; NRM – большое ядро шва; НА – адренергические волокна; Энк. – энкефалин-ергические волокна; Серот. – серотонинергические волокна; минус – тормозное влияние.

ощущении душевного комфорта, положительном восприятии окружающей обстановки и жизненных перспектив независимо от реальной действительности. Особенно выражена эйфория при повторном применении морфина. Однако у некоторых людей отмечается обратное явление: плохое самочувствие, отрицательные эмоции (дисфория[1]).

В терапевтических дозах морфин вызывает сонливость, а при благоприятных условиях способствует развитию сна[2]. Сон, вызванный морфином, обычно поверхностный и легко прерывается внешними раздражителями.

Одним из проявлений центрального действия морфина служит снижение температуры тела, связанное с угнетением центра теплорегуляции, расположенного в гипоталамусе. Однако отчетливая гипотермия наблюдается только при введении больших доз морфина. Вместе с тем морфин может оказывать стимулирующее влияние на определенные центры гипоталамуса. В частности, это приводит к повышению выделения антидиуретического гормона (вазопрессина) и уменьшению диуреза.

Наблюдаемое при введении морфина (особенно в токсических дозах) сужение зрачков (миоз) также имеет центральный генез и связано с возбуждением центров глазодвигательного нерва. Последнее является, по-видимому, вторичным и возникает в результате воздействия морфина на вышележащие отделы ЦНС. Такое предположение основывается на том, что у декортицированных собак морфин не вызывает миоза.

Существенное место в фармакодинамике морфина занимает его действие на продолговатый мозг, и в первую очередь на центр дыхания. Морфин (начиная с терапевтических доз) угнетает центр дыхания, снижая его возбудимость к углекислоте и рефлекторным воздействиям. Сначала наступает урежение частоты дыханий, которое компенсируется увеличением их амплитуды. При повышении дозы до субтоксической ритм дыхания снижается еще больше, падают амплитуда одиночных дыханий и минутный объем. Нередко отмечается неправильный дыхательный ритм, возможно периодическое дыхание (при токсических дозах вещества). При отравлении морфином смерть наступает от паралича центра дыхания.

Морфин угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.

На рвотный центр морфин, как правило, действует угнетающе. Однако в части случаев он может вызывать тошноту и рвоту. Связывают это с возбуждающим действием морфина на хеморецепторы пусковой зоны (*trigger zone*), расположенной на дне IV желудочка и активирующей центр рвоты (см. рис. 15.3). Центр блуждающих нервов морфин возбуждает, особенно в больших дозах. Возникает брадикардия. На сосудодвигательный центр практически не влияет. Спинномозговые рефлексы при введении морфина в терапевтических дозах обычно не меняются, в больших дозах – угнетаются.

Таким образом, влияние морфина на ЦНС довольно разнообразно (табл. 8.2).

Морфин оказывает выраженное влияние на многие гладкомышечные органы, содержащие опиоидные рецепторы. В отличие от алкалоидов опия изохинолинового ряда (например, папаверина) морфин стимулирует гладкие мышцы, повышая их тонус.

---

[1] От греч. *dys* – отрицание, *phero* – переношу.

[2] Морфин получил свое название благодаря снотворному действию (в честь греческого бога сновидений Морфея).

Таблица 8.2. Основные эффекты морфина

Угнетающие эффекты	Стимулирующие эффекты
Центральные	
Подавление боли	Эйфория
Седативный и снотворный эффекты	Стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз)
Угнетение центра дыхания	Стимуляция центров блуждающих нервов
Угнетение кашлевого рефлекса	Повышение продукции пролактина и антидиуретического гормона
Небольшое угнетение центра теплорегуляции	Возможна стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра
Снижение секреции гонадотропных гормонов	
Периферические	
Угнетение моторики желудка и пропульсивной перистальтики кишечника	Повышение тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта
Угнетение секреции желез желудка, поджелудочной железы, кишечника	Повышение тонуса мышц кишечника
	Повышение тонуса сфинктера Одди (повышение давления в желчном пузыре/протоках и протоке поджелудочной железы)
	Повышение тонуса мышц бронхов
	Повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются повышение тонуса сфинктеров и кишечника, снижение перистальтики кишечника, способствующей продвижению его содержимого, увеличение сегментации кишечника. Кроме того, уменьшаются секреция поджелудочной железы и выделение желчи. Все это замедляет продвижение химуса по кишечнику. Этому способствуют также более интенсивное всасывание воды из кишечника и уплотнение его содержимого. В итоге развивается запор (обстипация).

Морфин может существенно повышать тонус сфинктера Одди (сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы) и желчных протоков, что нарушает процесс поступления в кишечник желчи. Снижается и выделение панкреатического сока.

Морфин повышает тонус и сократительную активность мочеточников. Он также тонизирует сфинктер мочевого пузыря, затрудняя мочеотделение.

Под влиянием морфина повышается тонус бронхиальных мышц, что может быть связано как с его действием на опиоидные рецепторы мышц, так и с высвобождением гистамина.

Непосредственно на сосуды морфин практически не влияет.

В терапевтических дозах он, как правило, не изменяет уровень артериального давления. При увеличении дозы может вызывать небольшую гипотензию, которую относят за счет незначительного угнетения сосудодвигательного центра и высвобождения гистамина. На фоне действия морфина может развиться ортостатическая гипотензия.

Из желудочно-кишечного тракта морфин всасывается недостаточно хорошо. Кроме того, значительная его часть инактивируется в печени при первом про-

хождении через нее. В связи с этим для более быстрого и выраженного эффекта препарат обычно вводят парентерально. Длительность анальгезирующего действия морфина 4–6 ч. Определяется она довольно быстрой биотрансформацией морфина в печени и выведением его из организма[1]. Через гематоэнцефалический барьер морфин проникает плохо (в ткани мозга попадает около 1% от введенной дозы). Морфин в неизмененном виде (10%) и его конъюгаты (90%) выделяются преимущественно почками и в небольшом количестве (7–10%) – желудочно-кишечным трактом, куда попадают с желчью.

В качестве одного из заменителей морфина иногда используют омнопон (пантопон), представляющий собой смесь гидрохлоридов 5 алкалоидов опия как фенантренового (морфин, кодеин, тебаин), так и изохинолинового (папаверин, наркотин) ряда. Фармакодинамика омнопона в целом аналогична таковой морфина. Одно из отличий заключается в том, что омнопон в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус гладких мышц.

Помимо морфина, в медицинской практике нашли применение многие синтетические и полусинтетические препараты. Структуры некоторых из них приведены ниже.

К числу таких анальгетиков относятся производные пиперидина, имеющие аналогичный с морфином спектр рецепторного действия ($\mu > \kappa \approx \delta$; табл. 8.3). Одним из широко распространенных в практике препаратов этого ряда является промедол (тримеперидина гидрохлорид). По обезболивающей активности он уступает морфину в 2–4 раза[2]. Продолжительность действия 3–4 ч. Тошноту и рвоту вызывает реже, чем морфин. Несколько меньше угнетает центр дыхания.

Промедол (и сходный с ним по структуре и действию анальгетик меперидин) в организме подвергаются биотрансформации с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита. Последний стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период «полужизни» ($t_{1/2}$ = 15–20 ч). Поэтому промедол (и меперидин) рекомендуется применять только кратковременно (до 48 ч).

Химические структуры некоторых опиоидных анальгетиков и их антагонистов

Опиоидные анальгетики

Средство растительного происхождения

$\cdot HCl \cdot 3H_2O$

Морфина гидрохлорид

[1] Выделен метаболит морфин-6-глюкуронид. Он активнее морфина и действует несколько продолжительнее.

[2] Для получения необходимого эффекта промедол применяют в бо́льших дозах, чем морфин.

Синтетические средства

Бупренорфин

Буторфанол

· HCl

Промедол

Фентанил

Антагонист опиоидных анальгетиков

· HCl

Налоксона гидрохлорид

Таблица 8.3. Влияние опиоидов на разные типы рецепторов

Опиоиды	Опиоидные рецепторы		
	μ	δ	κ
Эндогенные опиоиды – агонисты			
β-Эндорфин	+++	+++	+++
Лейэнкефалин	+	+++	
Метэнкефалин	++	+++	
Динорфины (А, В)	+/++	+	+++
Эндоморфины (1, 2)	+++	+	+
Опиоидные препараты			
Агонисты			
Морфин	+++	+	+
Промедол	++	+	+
Фентанил	+++	+	+
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты[1]			
Пентазоцин	–	+	++
Налбуфин	–	++	++
Буторфанол	–	+	+++
Бупренорфин	(+++)	+	– –
Антагонисты			
Налоксон	– – –	–	– –
Налтрексон	– – –	–	– – –

[1] Данные разных авторов по этой группе опиоидов разноречивы.

Примечание. Плюс – агонисты; плюс в скобках – частичные агонисты; минус – антагонисты.

Тонус гладкомышечных органов снижает (мочеточники, бронхи) либо повышает (кишечник, желчевыводящие пути), но уступает по спазмогенному эффекту морфину. В небольшой степени усиливает сократительную активность миометрия. Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.

Другой представитель производных пиперидина – фентанил (сентонил) – обладает очень высокой анальгетической активностью. По экспериментальным данным, полученным разными методами исследования, он превосходит по активности морфин в 100–400 раз[1]. Отличительной особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20–30 мин при внутривенном введении). Эффект развивается через 1–3 мин. Фентанил вызывает выраженное (вплоть до остановки дыхания), но непродолжительное угнетение центра дыхания.

Он повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки. Последнее ухудшает легочную вентиляцию и затрудняет проведение искусственного или вспомогательного дыхания. Для снижения тонуса мышц обычно применяют антидеполяризующие курареподобные средства. Нередко возникает брадикардия (устраняется атропином). Метаболизируется он в печени. Однако прекращение эффекта связано главным образом с перераспределением фентанила в организме (происходит снижение концентрации фентанила в ЦНС за счет повышения его содержания в периферических тканях).

Синтезированы еще более активные аналоги фентанила – суфентанила цитрат и алфентанил. По фармакологическим свойствам, включая побочные эффекты, оба препарата в основном сходны с фентанилом. Однако при парентеральном введении их действие наступает еще быстрее, чем у фентанила. По продолжительности анальгезии и «периоду полужизни» ($t_{1/2}$) их можно расположить в следующем порядке: фентанил ($t_{1/2}$ = 3,6 ч) > суфентанил ($t_{1/2}$ = 2,7 ч) > алфентанил ($t_{1/2}$ = 1,3 ч). Прекращение эффекта также происходит быстрее у суфентанила и алфентанила. В отличие от фентанила и суфентанила для алфентанила более типичен гипотензивный эффект.

Следует учитывать, что продолжительность эффекта фентанила и его аналогов зависит от возраста пациента (она больше у пожилых людей) и от функции печени (эффект значительно возрастает при циррозе печени).

Ко всем агонистам опиоидных рецепторов развиваются привыкание (включая перекрестное) и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Применяют опиоидные анальгетики при стойких болях, связанных с травмами, перенесенными операциями, инфарктом миокарда, злокачественными опухолями и др. У многих из этих препаратов выражена противокашлевая активность.

Фентанил используют главным образом в сочетании с нейролептиком дроперидолом (оба вещества входят в состав препарата таламонал; синоним – инновар) для нейролептанальгезии[2].

---

[1] Назначают фентанил в дозах, которые в 100 раз и более меньше дозы морфина.

[2] *Нейролептанальгезия* является особой разновидностью общего обезболивания. Достигается она комбинированным применением антипсихотических средств (нейролептиков), например дроперидола (см. главу 11; 11.1), и активного опиоидного анальгетика (группы фентанила).При этом антипсихотический (нейролептический) эффект сочетается с выраженной анальгезией. Сознание сохраняется. Действуют оба препарата быстро и кратковременно. Это облегчает введение в нейролептанальгезию и выход из нее. Если к средствам для нейролептанальгезии добавляют азота закись, такой способ общей анестезии называется нейролептанестезией. Кроме того, одним из видов общего обезболивания, используемого при проведении хирургических операций, является так называемая *сбалансированная анестезия*. Имеется в виду комбинированное применение барбитурата ультракороткого действия, опиоидного анальгетика, антидеполяризующего миорелаксанта и азота закиси.

Широко используют опиоидные анальгетики для премедикации перед проведением хирургических вмешательств. Вводят морфин и при местном обезболивании, так как он усиливает действие местных анестетиков.

Последние годы успешно используется трансдермальная система фентанила для лечения хронических болей (пластыри с фентанилом наносят накожно через каждые 72 ч).

При применении опиоидных анальгетиков (например, промедола) для обезболивания родов следует учитывать, что все они проникают через плацентарный барьер и вызывают угнетение центра дыхания плода. Если, несмотря на предосторожности, у новорожденного возникла асфиксия, в пупочную вену вводят антагонист опиоидных анальгетиков налоксон.

При болях, вызванных спазмами желчных протоков или мочеточников, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечных коликах более показано применение промедола и омнопона, так как они меньше, чем морфин, повышают тонус гладких мышц. Однако и эти препараты в указанных случаях целесообразно вводить в сочетании с м-холиноблокаторами (например, с атропином) или спазмолитиками миотропного действия (типа папаверина). Иногда опиоидные анальгетики назначают при сильном кашле, а также при одышке, связанной с недостаточностью левого желудочка сердца.

Из побочных эффектов могут быть тошнота, рвота, брадикардия, запор и др. Препараты следует с осторожностью применять у больных с дыхательной недостаточностью, при нарушенной функции печени. Они противопоказаны детям до 3 лет и в старческом возрасте (вследствие угнетающего действия на центр дыхания).

Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов

Агонисты-антагонисты неодинаково действуют на разные типы опиоидных рецепторов: одни типы рецепторов стимулируют (агонистическое действие), другие блокируют (антагонистическое действие). К числу таких препаратов относятся пентазоцин, буторфанол, налбуфин (см. табл. 8.3 и 8.4).

Таблица 8.4. Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков

Препарат	Относительная анальгетическая активность (морфин = 1); в скобках — средние терапевтические дозы, г	Анальгетическая эффективность в средних терапевтических дозах	Длительность анальгетического действия, ч	Угнетение дыхания	Обстипация (запор)	Наркогенный потенциал
Агонисты						
Морфин	1 (0,01)	+++	4–5	+++	+++	+++
Промедол	0,4–0,5 (0,025)	++/+++	3–4	++/+++	±	++/+++
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты						
Пентазоцин	0,3 (0,03)	++	3–4	++/+++	±	+
Налбуфин	~ 1 (0,01)	++/+++	4–5	++/+++	±	±
Буторфанол	3–5 (0,002)	++/+++	3–4	++/+++	+	±
Бупренорфин	20–60 (0,0002)	++/+++	5–9	++/+++	+	±

Примечание. Количеством плюсов обозначена выраженность эффекта; ± – маловыраженный эффект.

Первым препаратом этого типа, внедренным в медицинскую практику, был пентазоцин (лексир, фортрал). По сравнению с фенантреновыми производными в структуре пентазоцина отсутствует один из циклов. Препарат является агонистом δ- и κ-рецепторов и антагонистом μ-рецепторов. Он уступает морфину по анальгетической активности и длительности действия. Пентазоцин привлек внимание в связи с тем, что при его применении относительно невелик (по сравнению с опиоидными анальгетиками агонистами) риск возникновения лекарственной зависимости (не вызывает эйфорию; может вызывать дисфорию). Он несколько меньше, чем морфин, угнетает дыхание, при его применении реже развивается запор. Пентазоцин вызывает повышение давления в легочной артерии; возрастает центральное венозное давление, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Повышает работу сердца. В связи с этими гемодинамическими эффектами пентазоцин не следует применять при инфаркте миокарда. Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо. Пентазоцин является также антагонистом опиоидных анальгетиков агонистов, однако это его действие выражено слабо. Проявляется антагонизм, в частности, в том, что при введении пентазоцина лицам с лекарственной зависимостью к опиоидным анальгетикам агонистам у них развивается абстинентный синдром.

К агонистам-антагонистам относятся также буторфанол (морадол, стадол) и налбуфин (нубаин).

Буторфанол по фармакологическим свойствам сходен с пентазоцином. Является агонистом κ-рецепторов и слабым антагонистом μ-рецепторов. Активнее морфина в 3–5 раз. Аналогично пентазоцину повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, в связи с чем его не рекомендуется применять при инфаркте миокарда. Дыхание угнетает в меньшей степени, чем морфин. Лекарственную зависимость вызывает реже морфина. Вводят внутривенно или внутримышечно, иногда интраназально (через 3–4 ч).

Налбуфин является агонистом κ-рецепторов и слабым антагонистом μ-рецепторов. По активности примерно соответствует морфину. Фармакокинетика сходна с таковой морфина. На гемодинамику практически не влияет. Лекарственную зависимость вызывает редко (примерно с такой же частотой, как пентазоцин). Вводят парентерально через 3–6 ч.

Бупренорфин (бупренекс) является частичным агонистом μ-рецепторов. По анальгетической активности превосходит морфин в 20–60[1] раз и действует более продолжительно (медленно диссоциирует из связи с опиоидными рецепторами). Эффект развивается медленнее, чем у морфина. Меньше, чем морфин, влияет на желудочно-кишечный тракт. Не повышает давление в желчном пузыре и протоке поджелудочной железы. В меньшей степени задерживает продвижение химуса по кишечнику. Из желудочно-кишечного тракта всасывается относительно хорошо (см. табл. 8.5). Основная часть неизмененного препарата выделяется кишечником, метаболиты – почками. Наркогенный потенциал относительно низкий. Абстиненция протекает менее тягостно, чем у морфина.

Вводят парентерально и сублингвально (через 6 ч). При сублингвальном пути введения биодоступность соответствует примерно 50%.

---

[1] Различия в анальгетической активности проявляются разными дозами препаратов. Однако для практики более важна анальгетическая эффективность веществ при использовании их в терапевтических дозах. Оказывается, что последняя практически однотипна для всех опиоидных анальгетиков, приведенных в табл. 8.4.

Случайная или преднамеренная передозировка опиоидных анальгетиков приводит к острому отравлению. Проявляется оно оглушением, потерей сознания, коматозным состоянием. Дыхание при этом угнетено. Минутный объем дыхания прогрессирующе падает. Появляется неправильное и периодическое дыхание. Кожные покровы бледные, холодные, слизистые оболочки цианотичны. Одним из диагностических признаков острого отравления морфином и подобными ему веществами является резкий миоз (однако при выраженной гипоксии зрачки расширяются). Нарушается кровообращение. Снижается температура тела. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Таблица 8.5. Фармакокинетика некоторых анальгетиков центрального действия

Препарат	Биодоступность при введении внутрь, %	Начало действия, мин	Скорость накопления максимальной концентрации в плазме крови, мин	Связывание с белками плазмы крови, %	Метаболизм препарата, %	Длительность анальгетического действия, ч
Морфин	12–36	10–15 (в/м)	15–20	33–37	~90	4–6
Фентанил	–	1–2 (в/в) 7–15 (в/м)	20–40	82–86	~92	1–1,5
Суфентанил	–	1–2 (в/в)		~93	92–94	1–1,5
Налбуфин	8–24	15 (п/к) 2–3 (в/в)	30–80	~50		3–6
Буторфанол	60–70 (и/н)	15 (и/н)	30–60	80–83	~95	4–5
Бупренорфин	40–90 (в/м)	15 (в/м)	30–60 (в/м)	~96	~27	4–8
Парацетамол	70–100	30–40 (вн)	30–90	Незначительное	>95	3–4
Трамадол	68–75	30–60 (вн)	120	~20	60–70	3–5

Примечание: и/н – интраназально, в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно, п/к – подкожно, вн – внутрь

Лечение острых отравлений опиоидными анальгетиками сводится к следующему. Прежде всего необходимо сделать промывание желудка, а также ввести адсорбирующие средства и солевые слабительные. Это особенно важно в случае энтерального введения веществ и их неполной абсорбции.

При развившемся токсическом действии используют специфический *антагонист опиоидных анальгетиков* налоксон (наркан), блокирующий все типы опиоидных рецепторов. Свойствами агониста опиоидных рецепторов налоксон не обладает. Он устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов опиоидных анальгетиков, в том числе и агонистов-антагонистов. При передозировке бупренорфина налоксон значительно менее эффективен. При введении внутрь препарат всасывается, но бóльшая его часть разрушается при прохождении через печень. Вводят налоксон внутривенно и внутримышечно. Действие наступает быстро (примерно через 1 мин) и продолжается до 2–4 ч. Для внутривенного введения создан и длительно действующий (10 ч) антагонист налмефен.

При остром отравлении опиоидными анальгетиками может возникнуть необходимость в искусственном дыхании. В связи со снижением температуры тела таких пациентов следует держать в тепле. Если смерть при отравлении опиоидами, которые в основном метаболизируются в организме, например морфином, не на-

ступила в первые 6–12 ч, прогноз считается благоприятным, так как за это время бóльшая часть введенного препарата инактивируется.

Налтрексон также является универсальным антагонистом опиоидных анальгетиков. Он примерно в 2 раза активнее налоксона и действует значительно более продолжительно (24–48 ч). Из побочных эффектов может вызывать бессонницу, тошноту, спастические боли в области живота, суставные боли. Предназначен только для энтерального применения. Используется в основном в комплексе лечения опиоидных наркоманий.

Как уже отмечалось, при длительном применении опиоидных анальгетиков развивается лекарственная зависимость (психическая и физическая[1]), являющаяся обычно причиной хронического отравления этими препаратами.

Возникновение лекарственной зависимости в значительной степени объясняется способностью опиоидных анальгетиков вызывать эйфорию. При этом устраняются неприятные эмоции, усталость, появляются хорошее настроение, уверенность в себе, частично восстанавливается работоспособность. Эйфория обычно сменяется чутким, легко прерываемым сном.

При повторных приемах опиоидных анальгетиков к ним развивается привыкание. Поэтому наркоманам для достижения эйфории необходимы все более высокие дозы соответствующих веществ.

Резкое прекращение введения препарата, вызвавшего лекарственную зависимость, приводит к *явлениям лишения (абстиненции)*. Появляются страх, тревога, тоска, бессонница. Возможны двигательное беспокойство, агрессивность и другие симптомы. Нарушаются многие физиологические функции. Иногда возникает коллапс. В тяжелых случаях абстиненция может быть причиной смертельного исхода. Введение опиоидного анальгетика снимает явления лишения. Абстиненция возникает и в том случае, если на фоне имеющейся лекарственной зависимости пациенту вводят налоксон (а также пентазоцин).

Постепенно хроническое отравление нарастает. Снижаются умственная и физическая работоспособность, а также чувствительность кожи, наблюдаются исхудание, жажда, запор, выпадение волос и др.

Лечение лекарственной зависимости к опиоидным анальгетикам – задача очень сложная. Необходимо длительное лечение в стационаре. Постепенно снижают дозу и частоту введения опиоидного анальгетика. Вводят опиоидные анальгетики длительного действия с более медленным прекращением эффекта (подробнее см. в учебниках и руководствах по наркологии и психиатрии). Однако радикальное излечение наблюдается в относительно небольшом проценте случаев. У большинства пациентов возникают рецидивы. В связи с этим очень важны профилактические мероприятия: строгий контроль за хранением, назначением и выдачей опиоидных анальгетиков.

8.2. НЕОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Интерес к неопиоидным анальгетикам в основном связан с поиском эффективных болеутоляющих средств, не вызывающих наркоманию. В настоящем разделе выделены 2 группы веществ. Первая – это неопиоидные препараты, которые в основном применяют в качестве болеутоляющих веществ (ненаркотические

---

[1] Лекарственная зависимость к морфину называется *морфинизмом*.

анальгетики центрального действия). Вторая группа представлена разнообразными лекарственными средствами, у которых наряду с основным эффектом (психотропным, гипотензивным, противоаллергическим и др.) имеется и достаточно выраженная анальгетическая активность.

I. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики центрального действия (производные парааминофенола)

В этом разделе будет представлено производное парааминофенола — парацетамол — как неопиоидный анальгетик центрального действия.

Парацетамол (ацетаминофен, панадол, тайленол, эффералган)[1], являющийся активным метаболитом фенацетина, широко используется в медицинской практике.

Применявшийся ранее фенацетин назначают крайне редко, так как он вызывает ряд нежелательных побочных эффектов и относительно токсичен. Так, при длительном применении и особенно при передозировке фенацетина могут образовываться небольшие концентрации метгемоглобина и сульфгемоглобина. Отмечено отрицательное влияние фенацетина на почки (развивается так называемый «фенацетиновый нефрит»). Токсическое действие фенацетина может проявляться гемолитической анемией, желтухой, кожными высыпаниями, гипотензией и другими эффектами.

Парацетамол является активным неопиоидным (ненаркотическим) анальгетиком. Для него характерны болеутоляющий и жаропонижающий эффекты. Высказывается предположение, что механизм действия связан с его ингибирующим влиянием на циклооксигеназу 3-го типа (ЦОГ-3) в ЦНС, где и происходит снижение синтеза простагландинов. При этом в периферических тканях синтез простагландинов практически не нарушается, чем объясняется отсутствие у препарата противовоспалительного действия.

Однако эта точка зрения, несмотря на свою привлекательность, не является общепризнанной. Данные, послужившие основанием для такой гипотезы, были получены в экспериментах на ЦОГ собак. Поэтому неизвестно, справедливы ли эти выводы для человека и имеют ли они клиническую значимость. Для более аргументированного заключения необходимы более широкие исследования и прямые доказательства существования у человека специального фермента ЦОГ-3, участвующего в биосинтезе простагландинов в ЦНС, и возможности ее избирательного ингибирования парацетамолом. В настоящее время вопрос о механизме действия парацетамола остается открытым.

По анальгетической и жаропонижающей эффективности парацетамол примерно соответствует кислоте ацетилсалициловой (аспирину). Быстро и полно всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 30–60 мин. $t_{1/2}$ = 1–3 ч. С белками плазмы крови связывается в небольшой степени. Метаболизируется в печени. Образующиеся конъюгаты (глюкурониды и сульфаты) и неизмененный парацетамол выделяются почками.

Применяют препарат при головной боли, миалгии, невралгии, артралгии, при болях в послеоперационном периоде, при болях, вызванных злокачественными опухолями, для снижения температуры при лихорадке. Он хорошо переносится. В терапевтических дозах редко вызывает побочные эффекты. Возможны кожные

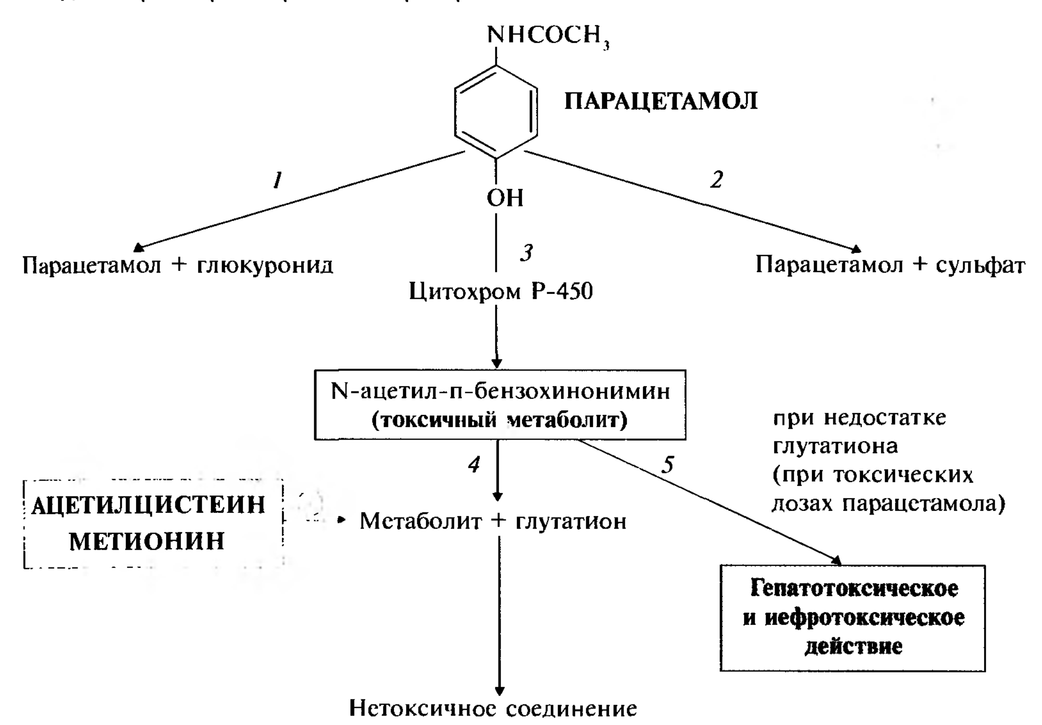
---

[1] Парацетамол входит в состав многих комбинированных препаратов (колдрекс, солпадеин, панадеин, цитрамон-П и др.).

аллергические реакции. В отличие от кислоты ацетилсалициловой не оказывает повреждающего влияния на слизистую оболочку желудка и не влияет на агрегацию тромбоцитов (так как не ингибирует ЦОГ-1). Основной недостаток парацетамола – небольшая терапевтическая широта. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические всего в 2–3 раза. При остром отравлении парацетамолом возможны серьезные поражения печени и почек. Связаны они с накоплением токсичного метаболита – N-ацетил-п-бензохинонимина (схема 8.1). При приеме терапевтических доз этот метаболит инактивируется за счет конъюгации с глютатионом. В токсических дозах полной инактивации метаболита не происходит. Оставшаяся часть активного метаболита взаимодействует с клетками и вызывает их гибель. Это приводит с некрозу печеночных клеток и почечных канальцев (через 24–48 ч после отравления). Лечение острых отравлений парацетамолом включает промывание желудка, применение активированного угля, а также введение ацетилцистеина (повышает образование глютатиона в печени) и метионина (стимулирует процесс конъюгации). Введение ацетилцистеина и метионина эффективно в первые 12 ч после отравления, пока не наступили необратимые изменения клеток.

Парацетамол широко применяется в педиатрической практике в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. Его относительная безопасность для детей до 12 лет обусловлена недостаточностью у них системы цитохромов Р-450, в связи с чем преобладает сульфатный путь биотрансформации парацетамола. При этом токсичные метаболиты не образуются.

Схема 8.1. Основные пути биотрансформации парацетамола и направленность действия его антидотов при остром отравлении препаратом



II. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

Представители разных групп неопиоидных веществ могут обладать достаточно выраженной анальгетической активностью. Одним из таких препаратов является α_2-адреномиметик клофелин, применяемый в качестве антигипертензивного средства (см. главу 14; 14.4). В экспериментах на животных было показано, что по анальгетической активности он превосходит морфин. Анальгетический эффект клофелина связан с его влиянием на сегментарном и отчасти на супрасегментарном уровнях и проявляется в основном при участии α_2-адренорецепторов. Препарат угнетает реакцию на боль со стороны гемодинамики. Дыхание не угнетает. Лекарственной зависимости не вызывает.

Клинические наблюдения подтвердили выраженную болеутоляющую эффективность клофелина (при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, при болях, связанных с опухолями, и т.д.). Применение клофелина лимитируется его седативным и гипотензивным свойствами. Вводят обычно под оболочки спинного мозга.

Анальгетическая активность выражена также у трициклических антидепрессантов амитриптилина и имизина (см. главу 11; 11.2). Очевидно, механизм их анальгетического действия связан с угнетением нейронального захвата серотонина и норадреналина в нисходящих путях, контролирующих проведение ноцицептивных стимулов в задних рогах спинного мозга. Указанные антидепрессанты эффективны главным образом при хронических болях. Однако в сочетании с некоторыми антипсихотическими средствами (например, фторфеназином) они применяются также при сильных болях, связанных с постгерпетической невралгией, и при фантомных болях.

Болеутоляющее действие характерно для азота закиси, применяемой для ингаляционного наркоза. Эффект проявляется в субнаркотических концентрациях и может быть использован для купирования сильных болей в течение нескольких часов (см. главу 5; 5.1.2).

Выраженный анальгетический эффект вызывает и фенциклидиновое производное кетамин (см. главу 5; 5.2), применяемый для общего обезболивания (для так называемой диссоциативной анестезии). Является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов.

Отдельным противогистаминным средствам, блокирующим гистаминовые H_1-рецепторы, также присущи анальгетические свойства (например, димедролу). Не исключено, что гистаминергическая система принимает участие в центральной регуляции проведения и восприятия боли. Однако ряд противогистаминных средств имеет более широкий спектр действия и может оказывать влияние и на другие системы медиаторов/модуляторов боли.

Болеутоляющей активностью обладает и группа противоэпилептических средств, блокирующих натриевые каналы, – карбамазепин, натрия вальпроат, дифенин, ламотриджин, габапентин и др. (см. главу 9). Применяют их при хронических болях. В частности, карбамазепин понижает болевые ощущения при невралгии тройничного нерва. Габапентин оказался эффективным при нейропатических болях (при диабетической нейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, мигрени).

Анальгетическое действие установлено и у некоторых агонистов ГАМК-рецепторов (баклофен[1], THIP[2]).

---

[1] Агонист $ГАМК_B$-рецепторов.

[2] Агонист $ГАМК_A$-рецепторов. По химической структуре представляет собой 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)-пиридин-3-ол.

Анальгетические свойства отмечены также у соматостатина и кальцитонина.

Естественно, что поиск высокоэффективных неопиоидных анальгетиков центрального действия с минимальными побочными эффектами и лишенных наркогенной активности представляет особенно большой интерес для практической медицины.

8.3. АНАЛЬГЕТИКИ СО СМЕШАННЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ (ОПИОИДНЫЙ + НЕОПИОИДНЫЙ)

К этой группе веществ относится трамадол (трамал). Он взаимодействует с опиоидными рецепторами, а также влияет на моноаминергическую систему, участвующую в регуляции проведения болевых стимулов. Аффинитет к опиоидным рецепторам значительно меньше, чем у морфина. Неопиоидный компонент анальгезии, очевидно, связан с уменьшением нейронального захвата серотонина и норадреналина. Одним из проявлений этого эффекта служит усиление спинальных тормозных серотонинергических и адренергических влияний на межнейронную передачу ноцицептивных импульсов.

Трамадол в 5–10 раз менее активен, чем морфин, однако по анальгетической эффективности при применении в средних терапевтических дозах сопоставим с агонистами опиоидных рецепторов. Мало влияет на дыхание и функции пищеварительного тракта. Наркогенный потенциал у него значительно меньше, чем у агонистов опиоидных рецепторов.

Хорошо всасывается из кишечника (см. табл. 8.5). Продолжительность действия сходна с таковой морфина. Метаболизируется в печени. Метаболит О-дезметилтрамадол в 2–4 раза активнее трамадола. Выводятся трамадол и его метаболиты почками.

Препарат применяется при средних и сильных по интенсивности хронических и острых болях. Вводят внутрь, ректально и внутривенно 4 раза в сутки.

Из побочных эффектов возможны головная боль, головокружение, заторможенность, снижение скорости двигательных реакций, усиление потоотделения, гипотензия, тахикардия, сухость во рту, запор, боли в области живота, кожные высыпания; при введении в больших дозах иногда возникают судороги.

Слабым антидотом трамадола является налоксон.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Опиоидные (наркотические) анальгетики		
Морфина гидрохлорид – *Morphini hydrochloridum*	Под кожу, внутримышечно, внутрь 0,01 г	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% раствора
Промедол – *Promedolum*	Внутрь 0,025 г; под кожу 0,01–0,02 г	Порошок; таблетки по 0,025 г; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% и 2% раствора
Фентанил – *Phentanylum*	Внутримышечно и внутривенно 0,00005–0,0001 г	Ампулы по 2 и 5 мл 0,005% раствора
Буторфанол – *Butorphanol*	Внутримышечно 0,001–0,004 г; внутривенно 0,0005–0,002 г	Ампулы по 1 мл, содержащие 0,002 г вещества

Продолжение табл.

1	2	3
Бупренорфин – *Buprenorphine*	Внутрь и сублингвально по 0,0002 г; внутримышечно 0,0003 г/кг	Таблетки по 0,0002 г; ампулы по 1 и 2 мл 0,03% раствора
Анальгетик смешанного механизма действия		
Трамадол – *Tramadol*	Внутрь, ректально и парентерально по 0,05–0,1 г	Капсулы по 0,05 г, ампулы по 0,05–0,1 г, ректальные суппозитории по 0,1 г
Антагонист опиоидных анальгетиков		
Налоксона гидрохлорид – *Naloxoni hydrochloridum*	Под кожу, внутримышечно и внутривенно 0,0004–0,008 г	Ампулы по 1 мл (0,4 мг/мл)
Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики		
Парацетамол – *Paracetamol*	Внутрь 0,2–0,4 г	Порошок; таблетки по 0,2 г, 0,325 и 0,5 г

Глава 9
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоэпилептические средства применяют для предупреждения или уменьшения (по интенсивности и частоте) судорог или соответствующих им эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные расстройства и др.), наблюдаемых при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии.

Механизм действия таких препаратов не совсем ясен, так как в большинстве случаев неизвестна этиология эпилепсии. По-видимому, одна из возможностей заключается в снижении веществами возбудимости нейронов эпилептогенного очага. Однако, у многих противоэпилептических средств преобладает их угнетающее влияние на распространение патологической импульсации.

Наиболее вероятно, что первичные реакции, лежащие в основе противоэпилептического действия веществ, возникают на уровне нейрональных мембран. Имеются данные о том, что одни противоэпилептические средства блокируют натриевые каналы (дифенин, карбамазепин), а другие активируют ГАМК-систему (фенобарбитал, бензодиазепины, натрия вальпроат). Кроме того, показано, что блокирование кальциевых каналов Т-типа также является одним из механизмов понижения судорожной активности. Возможно, что по такому принципу действуют этосуксимид, триметин и частично натрия вальпроат. Привлекают внимание и вещества, подавляющие стимулирующее влияние глутаматергической системы. В качестве противосудорожных средств представляют интерес блокаторы разных подтипов глутаматных рецепторов (топирамат), а также вещества, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний (например, ламотриджин). Каждая из этих групп характеризуется определенным спектром противоэпилептического действия. В экспериментах показано, что под влиянием противоэпилептических препаратов происходят увеличение рефрактерного периода, снижение лабильности, уменьшение некоторых следовых реакций и в целом угнетение межнейронной передачи возбуж-

дения и ограничение распространения импульсации, генерируемой эпилептогенным очагом.

Угнетение противоэпилептическими веществами межнейронной передачи возбуждения может быть связано как с подавлением процесса возбуждения нейронов, так и с усилением тормозных влияний, в том числе обусловленных стимуляцией тормозных нейронов.

Существует несколько судорожных и бессудорожных форм эпилепсии, каждая из которых характеризуется своеобразной клинической картиной и определенными изменениями на ЭЭГ (последнее имеет особенно большое диагностическое значение). Так, выделяют большие судорожные припадки (*grand mal*[1]), малые приступы эпилепсии (*petit mal*[2]), миоклонус-эпилепсию[3], фокальную (парциальную) эпилепсию[4] и др.

Лечение каждой из форм эпилепсии проводят определенными противоэпилептическими средствами.

К противоэпилептическим средствам предъявляется ряд требований. Прежде всего эти средства, применяемые в основном для профилактики приступов эпилепсии, должны обладать высокой активностью и большой продолжительностью действия. Хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта – одно из необходимых свойств таких препаратов. Желательно, чтобы они были эффективны при разных формах эпилепсии, что особенно важно при лечении смешанных ее форм. Седативный, снотворный и другие побочные эффекты неаллергической и аллергической природы крайне нежелательны, так как такие вещества принимают регулярно в течение многих месяцев и лет. При их использовании не должны возникать кумуляция, привыкание и лекарственная зависимость. Естественно, что для медицинской практики наиболее удобны препараты с малой токсичностью и большой широтой терапевтического действия. К сожалению, современные противоэпилептические средства отвечают лишь некоторым из этих требований.

Классифицируют противоэпилептические средства, обычно исходя из их применения при определенных формах эпилепсии:

I. Генерализованные формы эпилепсии

Большие судорожные припадки (grand mal; тонико-клонические судороги)

Натрия вальпроат	Ламотриджин	Дифенин	Топирамат
Карбамазепин	Фенобарбитал	Гексамидин	

Эпилептический статус

Диазепам	Клоназепам	Дифенин-натрий
Лоразепам	Фенобарбитал-натрий	Средства для наркоза

[1] От франц. *grand* – большой, *mal* – болезнь; генерализованные тонико-клонические судороги с потерей сознания, которые через несколько минут сменяются общим угнетением ЦНС. Длительные приступы или приступы, следующие один за другим с малыми интервалами, обозначают термином «эпилептический статус».

[2] От франц. *petit* – малый, небольшой; характеризуются очень кратковременной утратой сознания. Одновременно могут наблюдаться подергивания мышц лица и других групп мышц, а также прочие симптомы.

[3] Проявляется кратковременными судорожными подергиваниями мышц без утраты сознания.

[4] В основном проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Приступы часто сопровождаются сумеречным сознанием и автоматизмами. Судороги при этой форме не возникают. При сложной фокальной эпилепсии во время приступа нарушается сознание.

Малые приступы эпилепсии (petit mal; absense epilepsia)

Этосуксимид	Клоназепам	Триметин
Натрия вальпроат	Ламотриджин	

Миоклонус-эпилепсия

Клоназепам	Ламотриджин
Натрия вальпроат	

II. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии

Карбамазепин	Ламотриджин	Клоназепам	Тиагабин
Натрия вальпроат	Фенобарбитал	Топирамат	Вигабатрин
Дифенин	Гексамидин	Габапентин	

Кроме того, классифицировать противоэпилептические средства можно, исходя из принципов их действия:

I. Средства, блокирующие натриевые каналы

Дифенин	Ламотриджин	Топирамат
Карбамазепин	Натрия вальпроат	

II. Средства, блокирующие кальциевые каналы Т-типа

Этосуксимид	Триметин	Натрия вальпроат

III. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему (рис. 9.1)

1. Средства, повышающие аффинитет ГАМК к ГАМК$_A$-рецепторам

Бензодиазепины	Фенобарбитал
(диазепам, лоразепам, клоназепам)	Топирамат

2. Средства, способствующие образованию ГАМК и препятствующие ее инактивации

Натрия вальпроат

3. Средства, препятствующие инактивации ГАМК

Вигабатрин

4. Средства, блокирующие нейрональный и глиальный захват ГАМК

Тиагабин

IV. Средства, понижающие активность глутаматергической системы

1. Средства, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний

Ламотриджин

2. Средства, блокирующие глутаматные (АМРА) рецепторы

Топирамат

Основные лекарственные средства для предупреждения больших судорожных припадков эпилепсии – карбамазепин, дифенин, натрия вальпроат, фенобарбитал, ламотриджин.

Фенобарбитал (люминал) является производным барбитуровой кислоты. Оказывает выраженное снотворное действие (см. главу 7; 7.2). Для лечения эпилепсии его используют в субгипнотических дозах. Механизм действия фенобарбитала заключается в активации ГАМК-ергической системы. Воздействуя на барбитуратный рецептор макромолекулярного ГАМК$_A$-рецепторного комплекса, он повышает эффект ГАМК (см. главу 7). Активность фенобарбитала при эпилепсии связана, по-видимому, с его угнетающим влиянием на возбудимость нейронов эпилептогенного очага, а также на распространение нервных импульсов. Может наблюдаться седативное, а иногда и снотворное действие препарата.

Химические структуры некоторых противоэпилептических средств

Дифенин

Ламотриджин

Карбамазепин

Клоназепам

Натрия вальпроат

Топирамат

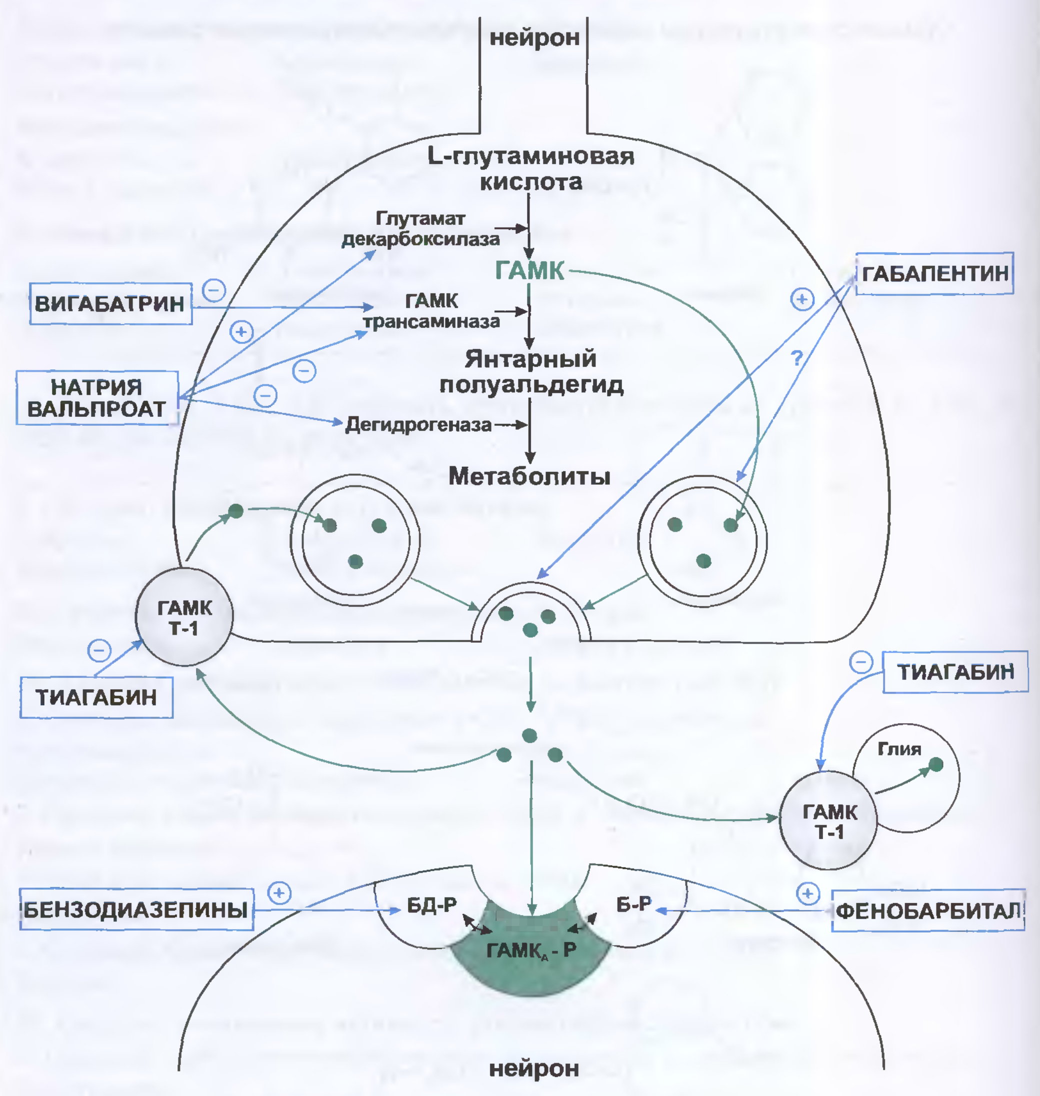
Этосуксимид

Тиагабин

Следует учитывать, что у фенобарбитала выражена способность к кумуляции. При длительном его применении не исключена возможность развития привыкания и лекарственной зависимости.

Более избирательным противоэпилептическим эффектом обладает производное гидантоина **дифенин** (фенитоин, дифенилгидантоин, дилантин; см. структуру). Он блокирует натриевые каналы, пролонгирует время их инактивации и тем самым препятствует генерации и распространению высокочастотных разрядов. Последнее предупреждает развитие судорог.

Из желудочно-кишечного тракта дифенин всасывается хорошо. Биотрансформация его происходит в печени. Вместе с тем дифенин аналогично фенобарбиталу вызывает индукцию микросомальных ферментов печени. Продукты превра-



● – ГАМК (γ-аминомасляная кислота)
ГАМК$_А$ - Р – ГАМК$_А$ - рецептор
ГАМК Т-1 (GAT-1) – транспортер ГАМК
БД - Р – бензодиазепиновый рецептор
Б - Р – барбитуратовый рецептор

Рис. 9.1. Предполагаемая направленность действия ряда противоэлептических средств на ГАМК-ергическую систему.

щения дифенина и незначительная его часть в неизмененном виде выделяются из организма почками. Уменьшение содержания препарата в плазме крови на 50% происходит в течение 20–30 ч. Дифенин может кумулировать, но в значительно меньшей степени, чем фенобарбитал.

В отличие от фенобарбитала общего угнетающего действия на ЦНС дифенин не оказывает (в терапевтических дозах не вызывает сонливости, отсутствует или мало выражен седативный эффект). При применении дифенина могут наблюдаться

нарушения нейрогенного происхождения (головокружение, атаксия, тремор, нистагм[1], диплопия[2] и др.). Нередко отмечается гиперпластический гингивит (разрастание слизистой оболочки десен). Вследствие раздражающего действия дифенин может вызывать тошноту и рвоту. Возможны разнообразные кожные высыпания.

Вспомогательным средством, применяемым для лечения больших припадков, является гексамидин (примидон) – производное пиримидина.

Гексамидин не столь активен, как фенобарбитал, но менее токсичен. Может вызывать сонливость (но в меньшей степени, чем фенобарбитал), головокружение, головную боль, тошноту, атаксию, кожные высыпания и другие побочные эффекты.

При эпилептическом статусе (длительно не прекращающиеся большие судорожные припадки) лучший результат дает внутривенное (или ректальное) введение бензодиазепиновых производных диазепама (сибазон), лоразепама и клоназепама. Механизм их действия связан с активацией ГАМК-ергической системы (см. главы 7 и 11.4).

Кроме того, можно воспользоваться парентеральным введением натриевых солей дифенина, фенобарбитала, а также назначением средств для ингаляционного и неингаляционного наркоза.

При фокальной эпилепсии применяют карбамазепин, топирамат, дифенин, вигабатрин, габапентин, гексамидин, фенобарбитал и другие.

Широкое распространение при этой форме эпилепсии получил карбамазепин[3] (стазепин, тегретол, финлепсин). По химической структуре он относится к производным дибензазепина. Его противосудорожную активность связывают с блоком натриевых каналов. Преимуществом этого препарата является то, что противоэпилептический эффект сочетается у него с благоприятным психотропным действием. Последнее проявляется в том, что после приема карбамазепина у больных улучшается настроение, они становятся более общительными, деятельными. Это облегчает их социальную и профессиональную реабилитацию.

Применяют карбамазепин также при больших судорожных припадках, смешанных формах эпилепсии[4].

При приеме карбамазепина могут отмечаться некоторые нежелательные явления, особенно в начале лечения. К ним относятся диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, сонливость, нарушение аккомодации и др. Препарат угнетает психомоторные реакции, в связи с чем его не рекомендуют назначать водителям транспорта и представителям подобных профессий. Переносимость спирта этилового на фоне действия карбамазепина снижается.

При появлении аллергических реакций, лейкопении или тромбоцитопении препарат отменяют. В связи с возможностью последних двух осложнений необходим систематический контроль состава периферической крови.

Противоэпилептический препарат топирамат (топамакс) является сульфаматзамещенным моносахаридом (производное d-фруктозы). Имеются данные, что он блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, а также усиливает действие ГАМК на $ГАМК_А$-рецепторы. Кроме того, он ослабляет активацию глутаматных (АМРА) рецепторов.

---

[1] Непроизвольные движения глаз. От греч. *nystagmos* – сон, дремота.

[2] Двоение в глазах. От греч. *diploos* – двойной, *ops* – взгляд.

[3] Выпускается карбамазепин пролонгированного действия – тегретол ЦР.

[4] Карбамазепин известен и как средство для лечения невралгии тройничного нерва.

Применяется при фокальной и генерализованной тонико-клонической эпилепсии.

Из побочных эффектов возможны нарушения функций ЦНС (атаксия, головокружение, утомляемость, сонливость и др.), гепатотоксическое действие, уролитиаз и пр.

Тиагабин (производное нипекотиевой кислоты) показан при фокальной эпилепсии. Ингибирует обратный захват ГАМК нейронами и глией. Это увеличивает концентрацию ГАМК в синаптической щели и пролонгирует ее угнетающий эффект. Хорошо всасывается из кишечника. Биодоступность 90—100%. $t_{1/2}$ 5—8 ч. Возможные побочные эффекты: головокружение, нервозность, депрессия, сонливость.

При фокальной эпилепсии эффективен также вигабатрин (γ-винил-ГАМК). Необратимо ингибирует ГАМК-трансаминазу, препятствуя инактивации ГАМК. Соответственно усиливается тормозное действие ГАМК. Хорошо и быстро всасывается из пищеварительного тракта, биодоступность ~ 60%. $t_{1/2}$ ~ 6—8 ч. Из побочных эффектов отмечены сонливость, головокружение, иногда спутанность сознания, нарушение поля зрения. Обычно применяют при неэффективности других препаратов.

Для лечения фокальной эпилепсии предложен новый аналог ГАМК – габапентин (нейронтин). Является производным циклогексануксусной кислоты. Механизм действия его неизвестен. Препарату присуща также анксиолитическая и болеутоляющая активность.

Для предупреждения малых приступов эпилепсии используют главным образом этосуксимид, натрия вальпроат, а также клоназепам, ламотриджин и триметин.

Этосуксимид (суксилеп) относится к группе сукцинимидов. Блокирует кальциевые каналы Т-типа. Является препаратом выбора для профилактики малых приступов эпилепсии. Этосуксимид менее токсичен, чем триметин, однако при его использовании возникают (хотя и реже) те же серьезные нарушения со стороны кроветворения и функции почек. Кроме того, возможны диспепсические расстройства, головокружение, слабость, утомляемость. Контроль состава крови при лечении этосуксимидом обязателен.

Триметин (триметадион, тридион) является производным оксазолидина. Он угнетает полисинаптические рефлексы спинного мозга. Считают, что триметин блокирует кальциевые каналы Т-типа (см. главу 14.3), снижая интенсивность вхождения ионов кальция внутрь нейронов.

Из желудочно-кишечного тракта триметин всасывается хорошо. Химические его превращения происходят преимущественно в печени. Образовавшиеся метаболиты выделяются почками.

Из побочных эффектов для триметина типичны седативное действие, гемералопия[1]. Возможны и более тяжелые осложнения: аллергические поражения кожи, нарушения кроветворения (включая апластическую анемию и агранулоцитоз). Могут страдать функции печени и почек. В связи с этим при лечении триметином проводят систематический контроль состояния кроветворения, функции печени и почек.

---

[1] Нарушение способности видеть при сумеречном освещении («куриная слепота»). От греч. *hemera* – день, *alaos* – слепой, темный, *ops* – взгляд, глаз.

При малых приступах с успехом применяется натрия вальпроат (см. ниже).

При малых приступах и других формах эпилепсии достаточно широко используют производное бензодиазепина клоназепам (антелепсин). По механизму действия и свойствам он аналогичен другим бензодиазепиновым соединениям (см. главы 7 и 11.4).

Одним из новых препаратов является ламотриджин (ламиктал). По химическому строению это производное фенилтриазина. Механизм его действия связывают с блокированием натриевых каналов, а также со снижением высвобождения возбуждающих аминокислот из пресинаптических окончаний. Он полностью всасывается при энтеральном введении. Максимальная концентрация в крови создается через 2–2,5 ч. Действует ламотриджин длительно; $t_{1/2}$ ~ 24–30 ч. Около 55% введенного препарата связывается с белками плазмы крови. До 65% вещества метаболизируется в печени. Образующиеся глюкурониды выводятся в основном почками. Следовательно, дозировать препарат следует с учетом функции печени и почек. Это необходимо иметь в виду и при комбинированном применении ламотриджина с препаратами, влияющими на активность микросомальных ферментов печени. Назначается при малых приступах, фокальной эпилепсии, а также при больших приступах эпилепсии. Из побочных эффектов возможны головокружение, атаксия, диплопия, тошнота, аллергические реакции и др.

Миоклонус-эпилепсия довольно устойчива к медикаментозному лечению. Обычно в этих случаях эффективны бензодиазепины клоназепам, диазепам (сибазон, седуксен), и нитразепам (эуноктин). Следует отметить, что клоназепам оказывает положительное влияние при многих формах эпилепсии, вызывая минимальные побочные эффекты (возможны сонливость, редко атаксия, нарушение аппетита и др.). Нитразепам применяют также при малых приступах эпилепсии. Противосудорожную активность бензодиазепинов связывают с их ГАМК-миметическим эффектом (см. главы 7 и 11.4).

При этой форме эпилепсии нередко используют натрия вальпроат (депакин), который оказался также активным при больших и малых припадках. Менее эффективен он при фокальной эпилепсии. Механизм его противосудорожного действия сложен. Он связан с накоплением в мозге ГАМК, так как натрия вальпроат тормозит ее биотрансформацию (ингибирует ГАМК-трансаминазу) и стимулирует ее синтез (активирует фермент глутаматдекарбоксилазу). Кроме того, он блокирует натриевые каналы и в небольшой степени — кальциевые каналы Т-типа. Побочные эффекты (тошнота, атаксия, сонливость) наблюдаются относительно редко и выражены в небольшой степени.

Имеются данные, что натрия вальпроат может усиливать побочные эффекты других противоэпилептических средств. Это следует иметь в виду, так как натрия вальпроат нередко применяют в качестве одного из компонентов комбинированной терапии эпилепсии.

Противоэпилептическими свойствами обладают также вещества, входящие в другие фармакологические группы, например *ингибиторы карбоангидразы* диакарб, сультиам.

Отмену противоэпилептических препаратов следует производить постепенно, чтобы не развился феномен «отдачи», что может привести к возобновлению и усилению судорог.

Поиски новых эффективных противоэпилептических средств проводятся достаточно широко и в разных направлениях. По-прежнему большое внимание уделяется системе ГАМК. Созданы активные избирательные и необратимые ингибиторы ГАМК-трансаминазы, хорошо проникающие в мозг, вещества прямого

ГАМК$_A$-миметического действия. Исследуется противосудорожная активность различных блокаторов кальциевых каналов. Кроме того, ведутся интенсивные исследования препаратов нового типа действия среди антагонистов возбуждающих аминокислот. Одни полученные соединения проходят клинические испытания, другие находится в стадии доклинического изучения, поэтому оценить их перспективы для практической медицины пока затруднительно.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Дифенин – *Dipheninum*	Внутрь 0,117 г	Таблетки по 0,117 г
Гексамидин – *Hexamidinum*	Внутрь 0,125–0,5 г	Таблетки по 0,125 и 0,25 г
Карбамазепин – *Carbamazepine*	Внутрь 0,2–0,4 г	Таблетки по 0,2 г
Клоназепам – *Clonazepame*	Внутрь 0,001–0,002 г	Таблетки по 0,001 г
Натрия вальпроат – *Natrii valproas*	Внутрь 5–10 мг/кг	Таблетки по 0,15; 0,2; 0,3 и 0,5 г; капсулы по 0,15 и 0,3 г
Этосуксимид – *Ethosuximidum*	Внутрь 0,25 г (15 капель)	Капсулы по 0,25 г; флаконы по 50 мл раствора (содержат 2,5 г препарата) для приема внутрь
Ламотриджин – *Lamotrigine*	Внутрь 0,05–0,2 г	Таблетки по 0,05; 0,1 и 0,2 г
Триметин – *Trimethinum*	Внутрь 0,2–0,3 г	Порошок; таблетки по 0,1 и 0,3 г

Глава 10
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эту группу средств применяют для лечения болезни Паркинсона, а также при паркинсонизме различного происхождения.

Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Наиболее частыми проявлениями этой патологии являются ригидность[1] (резко повышенный тонус мышц), тремор (постоянное непроизвольное дрожание), гипокинезия[2] (скованность движений). Изменяются также походка и поза больного. Постепенно возникают психические нарушения, страдает умственная деятельность. Этиология болезни Паркинсона неизвестна[3]. Обнаружено, однако, что при

[1] От лат. *rigidus* твердый, негибкий.

[2] От греч. *hypo* – под, ниже, *kinesis* – движение.

[3] В 80-х годах XX в. из препарата типа героина, применявшегося в США наркоманами, было выделено соединение МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), вызывающее у людей и животных избирательное и необратимое разрушение дофаминовых нигростриатных нейронов. При этом возникают двигательные нарушения по типу болезни Паркинсона. Высказывается предположение, что это соединение может быть одной из причин возникновения паркинсонизма. Однако этот вопрос остается открытым, так как неизвестны источники образования этого вещества, а также возможности его попадания из окружающей среды в организм человека. В настоящее время МРТР используется в фармакологии для получения экспериментальной модели паркинсонизма.

этом заболевании в базальных ядрах[1], а также в черной субстанции снижается содержание дофамина, который оказывает преимущественно тормозное влияние на неостриатум. Последний, как известно, участвует в регуляции функций спинного мозга. По современным представлениям, недостаток дофамина, связанный с уменьшением количества дофаминергических нигростриатных нейронов, является основной причиной двигательных и психических нарушений, которые характеризуют синдром паркинсонизма.

За последние годы показано, что в развитии болезни Паркинсона ведущую роль играет возникающий дисбаланс между дофаминергической и глутаматергической системами головного мозга. Как уже было отмечено, при развитии болезни Паркинсона в нейронах черной субстанции снижается содержание дофамина, оказывающего тормозное влияние на нейроны неостриатума. На этом фоне превалирует стимулирующее влияние глутаматергических нейронов. Это приводит к нарушению двигательной и психической функций. Возникают гипокинезия, тремор, ригидность и брадифрения[2]. С учетом сказанного терапия болезни Паркинсона направлена на восстановление динамического равновесия между разными медиаторными системами, вовлеченными в регуляцию функций базальных ядер. Одна из основных задач фармакотерапии паркинсонизма — устранение дефицита дофамина в соответствующих ядрах. Воспользоваться для этой цели самим дофамином не представляется возможным, так как он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не попадает при обычных путях введения в ткани мозга. Поэтому при паркинсонизме используют предшественник дофамина L-ДОФА, который проходит через тканевые барьеры и затем в нейронах под влиянием фермента ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин. Повысить активность дофаминергической системы можно и за счет усиления выделения и(или) угнетения нейронального захвата дофамина нейронами черной субстанции. С этой же целью можно воспользоваться веществами, которые оказывают прямое стимулирующее влияние на дофаминовые рецепторы. Несомненный интерес представляют ингибиторы МАО-В, инактивирующей в тканях мозга дофамин.

Весьма перспективны также вещества, блокирующие глутаматергические влияния. К числу таких препаратов относятся антагонисты NMDA-рецепторов, устраняющие стимулирующие эффекты глутаматергических нейронов на базальные ядра и задерживающие дегенеративные изменения дофаминергических нейронов.

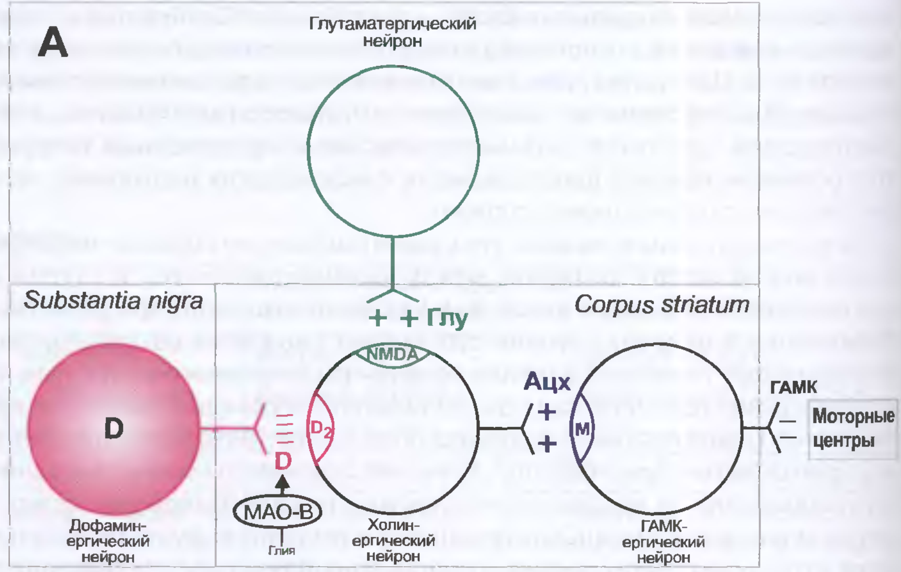
В функции ядер экстрапирамидной системы принимают участие также холинергические нейроны. При недостатке дофамина преобладают стимулирующие холинергические влияния. Для устранения создавшегося при этом дисбаланса между дофаминергическими и холинергическими влияниями можно использовать центральные холиноблокаторы. Препараты этой группы восстанавливают нарушенное равновесие за счет подавления холинергической передачи (рис. 10.1).

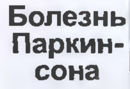
Исходя из принципов действия противопаркинсонических веществ, их подразделяют на следующие основные группы.

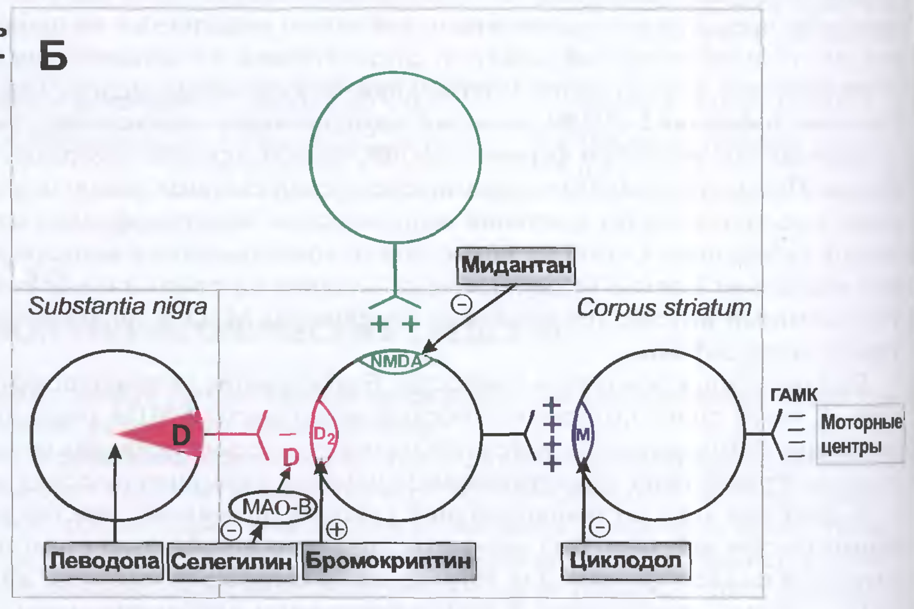
---

[1] В полосатом теле — *corpus striatum* (объединяет два ядра: хвостатое ядро — *nucleus caudatus* и скорлупу — *putamen*; это так называемый неостриатум) и бледном шаре — *globus pallidus* (палеостриатум).

[2] Брадифрения (от греч. *bradys* — медленный, *phren* — ум, разум) характеризуется замедленным течением психических процессов (мышления, эмоций, речи).







Глу – глутамат; D – дофамин;
Ацх – ацетилхолин; ГАМК – γ-аминомасляная кислота;
NMDA – глутаматные NMDA-рецепторы; МАО-В – моноаминоксидаза В
М – м-холинорецептор; D_2 – дофаминовый D_2-рецептор

Рис. 10.1. Основная направленность действия противопаркинсонических средств (схема).

I. Вещества, активирующие дофаминергические влияния

1. Предшественник дофамина

Леводопа

2. Средства, стимулирующие дофаминовые рецепторы (дофаминомиметики)

Бромокриптин Ропинирол

3. Ингибиторы моноаминоксидазы В

Селегилин

II. Вещества, угнетающие глутаматергические влияния

Мидантан

III. Вещества, угнетающие холинергические влияния

Циклодол

См. химические структуры

Леводопа (L-ДОФА, леводофа) представляет собой левовращающий изомер диоксифенилаланина, который является предшественником дофамина. Проникает через гематоэнцефалический барьер и затем в нейроны, где леводопа превращается в дофамин. Накапливаясь в базальных ганглиях, дофамин устраняет или ослабляет проявления паркинсонизма (см. рис. 10.1). Особенно выраженно влияет леводопа на гипокинезию, менее – на ригидность, еще меньше – на тремор.

Химические структуры некоторых средств, применяемых для лечения паркинсонизма

Противопаркинсонические средства

Ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы

Леводопа относится к наиболее эффективным средствам, применяемым при лечении болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (исключая паркинсонизм, вызванный некоторыми лекарственными препаратами, в частности антипсихотическими средствами). Действие леводопы развивается через 1 нед и более и достигает максимума примерно через 1 мес. Дозу увеличивают постепенно. Назначают препарат только после еды. Лечение проводят длительно, так как это по существу заместительная терапия (восполняется недостаток дофамина).

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается быстро. Однако значительная его часть (70–90%) метаболизируется в слизистой оболочке кишечника. В организме превращается в дофамин и другие метаболиты. Это происходит под влиянием ДОФА-декарбоксилазы, КОМТ и МАО. В итоге в ЦНС поступает около 1% от введенной дозы леводопы. Метаболиты и незначительные количества неизмененной леводопы выделяются почками.

Довольно часто наблюдаются побочные эффекты: нарушение аппетита, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, сердечные аритмии, психические расстройства, двигательные нарушения (у ряда больных возникают хореиформные движения).

Все эти осложнения обратимы и могут быть нивелированы снижением дозы леводопы. Многие побочные эффекты связаны с образованием дофамина из леводопы в периферических тканях. Последнее можно уменьшить, комбинируя леводопу с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы, не проникающими через гематоэнцефалический барьер (например, с **карбидопой** или **бенсеразидом**; рис. 10.2). Выпускают препараты, содержащие леводопу с карбидопой (**синемет**, **наком**) и леводопу с бенсеразидом (**мадопар**). Такие сочетания повышают количество леводопы, поступающей в ЦНС. Это связано с тем, что ингибируется декарбоксилирование леводопы в кишечнике и печени (повышается ее поступление в системное кровообращение), в периферических тканях, например в почках (что способствует поддержанию высоких концентраций ве-

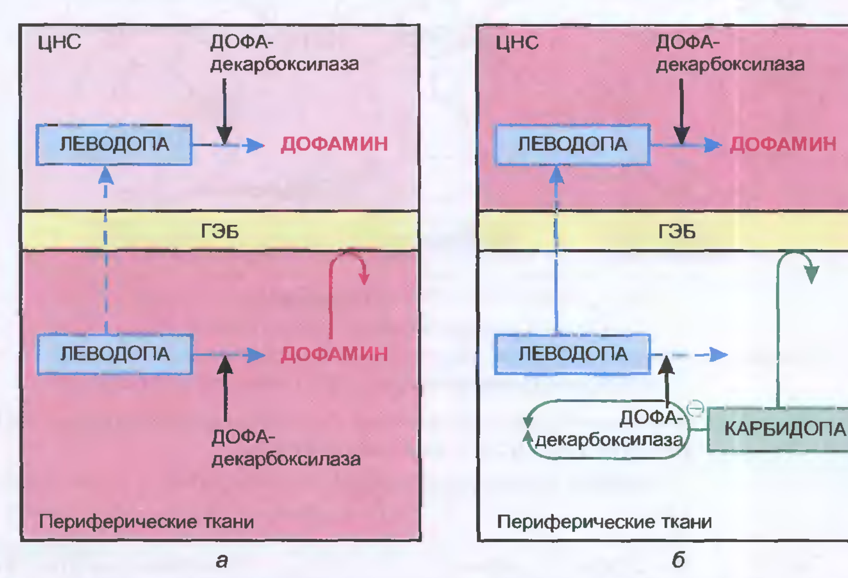


Рис. 10.2. Действие леводопы (*а*) и леводопы в сочетании с карбидопой (*б*) (схема). ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; минус – угнетающее действие. Интенсивность красного цвета условно отражает концентрацию дофамина в ЦНС и периферических тканях.

щества в крови), а также в эндотелии капилляров мозга (устраняется энзиматический барьер для проникновения леводопы в мозг).

Для повышения эффективности леводопы, устранения или уменьшения ее побочных эффектов, помимо использования ингибиторов периферической ДОФА-декарбоксилазы, применяют также ингибиторы КОМТ, например энтакапон (комтан[1]). Кроме того, при тошноте и рвоте назначают блокаторы дофаминовых рецепторов периферических тканей и пусковой зоны рвотного центра (например, домперидон; не проникает через гематоэнцефалический барьер). При развитии психозов используют блокатор дофаминовых рецепторов головного мозга клозапин (в 10 раз активнее в отношении D_4-, чем D_2-рецепторов).

Нельзя сочетать леводопу с неизбирательными ингибиторами МАО (последняя инактивирует норадреналин, дофамин; при угнетении МАО может возникнуть резкая гипертензия), а также с пиридоксином (витамином B_6), который снижает активность леводопы.

Наиболее эффективна леводопа в течение 2—5 лет. Постепенно развивается привыкание, возникают дискинезия и другие побочные эффекты.

Препарат противопоказан при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, почек, при психозах.

К стимуляторам дофаминовых рецепторов, используемым при лечении паркинсонизма, относится бромокриптин (парлодел). По химическому строению это полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина (производное лизергиновой кислоты). Является агонистом дофаминовых D_2-рецепторов. Обладает отчетливой противопаркинсонической активностью. К типичным эффектам бромокриптина относится также торможение продукции пролактина и гормона роста (см. главу 20; 20.1). Принимается внутрь. Из желудочно-кишечного тракта всасывается около 30%. Бóльшая часть инактивируется при первом прохождении печеночного барьера. Максимальная концентрация в плазме накапливается через 1,5—3 ч; $t_{1/2}$=3—6 ч. Значительная часть бромокриптина подвергается биотрансформации. Основной путь выведения — с желчью в кишечник. Бромокриптин, как правило, применяют в комбинации с леводопой.

Побочные эффекты на начальных стадиях лечения: тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. При длительном применении возможны психические нарушения, дискинезия, непереносимость этилового спирта, запор и др.

Одним из агонистов D_2- и D_3-дофаминовых рецепторов является ропинирол (реквип). Противопаркинсонический эффект связывают с его влиянием на постсинаптические D_2-дофаминовые рецепторы в неостриатуме. Угнетает секрецию пролактина. По эффективности при паркинсонизме ропинирол превосходит бромокриптин.

Как отмечалось, один из путей усиления дофаминергических влияний заключается в подавлении процессов инактивации дофамина. По такому принципу действуют ингибиторы МАО-В. К избирательным необратимо действующим ингибиторам этого фермента относится селегилин (депренил). Обычно его применяют в сочетании с леводопой. Отличается от ингибиторов МАО неизбирательного действия тем, что при взаимодействии с симпатомиметиками не вызывает выраженных гипертензивных реакций (см. главу 11.2).

[1] Применение аналогичного препарата толкапона ограничено, так как у него выявлена выра-

В эксперименте обнаружено, что, помимо ингибирования МАО-В, селегилин обладает нейропротекторным эффектом, уменьшая повреждение нейронов при ишемии и при воздействии ряда нейротоксических веществ. Частично это может быть связано с индукцией фактора роста нервов, продуцируемого глиальными астроцитами. Имеются предварительные клинические данные о благоприятном влиянии селегилина на состояние пациентов при таком нейродегенеративном заболевании, как болезнь Альцгеймера. Не исключено, что подобный эффект может проявляться и в отношении болезни Паркинсона, но это требует специального исследования.

К противопаркинсоническим веществам, устраняющим глутаматергические влияния, относится мидантан[1] (амантадина гидрохлорид, симметрел). Согласно современным представлениям, мидантан блокирует глутаматные NMDA-рецепторы и тем самым снижает стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, превалирующее на фоне недостаточности дофамина. Это уменьшает клинические проявления болезни Паркинсона – ригидность, тремор и гипокинезию. Кроме того, отмечено, что мидантан обладает нейропротекторным эффектом в отношении нейронов черной субстанции. Связывают это также с угнетением NMDA-рецепторов указанных нейронов и уменьшением поступления в клетки ионов кальция, что снижает возможность деструкции нейронов и замедляет прогрессирование заболевания. Мидантан обладает и некоторым м-холиноблокирующим эффектом.

Применяют мидантан при лечении болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме (постэнцефалитическом или цереброваскулярном), особенно в случаях, когда леводопа противопоказана. Мидантан устраняет или уменьшает гипокинезию, в меньшей степени – ригидность и тремор. Улучшение наступает через 1–2 сут и более; максимальный эффект наблюдается через несколько дней, иногда недель.

Переносится мидантан в большинстве случаев хорошо. Из побочных эффектов иногда наблюдаются бессонница, галлюцинации, ортостатическая гипотензия, диспепсические расстройства, головная боль.

Препарат следует с осторожностью применять при ряде заболеваний ЦНС, сопровождающихся галлюцинациями, эпилептиформными судорогами, а также при тяжелых заболеваниях печени и почек.

Весьма целесообразно комбинированное применение с леводопой, что позволяет уменьшить ее дозу.

Последняя группа противопаркинсонических средств представлена так называемыми ***центральными холиноблокаторами.*** Они подавляют стимулирующие холинергические влияния на базальные ганглии благодаря угнетению центральных холинорецепторов. На синтез, высвобождение и гидролиз ацетилхолина, по имеющимся данным, они не влияют. Из таких препаратов широкое применение получил циклодол (артан, тригексифенидила гидрохлорид). Он оказывает как центральное, так и периферическое м-холиноблокирующее действие. Влияние на ЦНС способствует уменьшению или устранению двигательных нарушений, связанных с поражением экстрапирамидной системы. Циклодол наиболее эффективно уменьшает тремор и в меньшей степени – ригидность, мало влияя на гипокинезию.

---

[1] Первоначально был предложен как противовирусное средство для профилактики гриппа типа A_2 под названием амантадин (см. главу 28).

Применяют циклодол при болезни Паркинсона, паркинсонизме и других патологических состояниях, связанных с поражением экстрапирамидной системы. Циклодол эффективен также при явлениях паркинсонизма, вызванных антипсихотическими средствами. Назначают препарат внутрь. Он хорошо всасывается из тонкой кишки и быстро выводится. Кумуляции не наблюдается. При длительном применении развивается привыкание.

Угнетение периферических м-холинорецепторов является причиной ряда нежелательных эффектов (сухость слизистой оболочки полости рта, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса мышц кишечника и др.). Спазмолитическое действие циклодола связано как с атропиноподобным, так и с прямым миотропным (папавериноподобным) действием. При передозировке циклодола могут возникать нарушения со стороны ЦНС (возбуждение, галлюцинации).

Циклодол противопоказан или его следует применять с осторожностью при глаукоме, нарушении мочеотделения, вызванном гипертрофией предстательной железы, при заболеваниях сердца, печени, почек. Не следует назначать циклодол пожилым людям (ухудшается память, нарушается мышление).

При лечении паркинсонизма иногда используют и другие центральные холиноблокаторы: тропацин (дифенилтропина гидрохлорид), бензтропина мезилат (когентин) и др.

Все перечисленные противопаркинсонические препараты не относятся к средствам этиотропной терапии. Они лишь устраняют или ослабляют синдром паркинсонизма, и поэтому лечебный эффект сохраняется только во время их применения.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Леводопа – *Levodopa*	Внутрь 0,25–1 г	Капсулы и таблетки по 0,25–0,5 г
Мидантан – *Midantanum*	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 г
Циклодол – *Cyclodolum*	Внутрь 0,001–0,005 г	Таблетки по 0,001; 0,002 и 0,005 г
Селегилин – *Selegiline*	Внутрь 0,005–0,01 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г
Бромокриптин – *Bromocriptine*	Внутрь 0,03–0,04 г	Таблетки по 0,0025 г; капсулы по 0,005 и 0,01 г

Глава 11
ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты этой группы применяют при нарушениях психической деятельности. Их используют при лечении психозов, а также при невротических и неврозоподобных расстройствах, сопровождающихся состоянием напряжения, беспокойства, страха, тревоги и другими симптомами.

Механизмы действия психотропных веществ изучены лишь в небольшой степени, хотя масштабы таких исследований велики. Наиболее интересны сведения о влиянии этих веществ на межнейронную передачу, обмен биогенных аминов, на холинергические системы головного мозга, взаимодействие с пептидами, аминокислотами, оказывающими стимулирующее и тормозное влияние на нейроны,

и др. Однако механизмы антипсихотического и антиневротического действия препаратов остаются недостаточно ясными, и прежде всего потому, что причины возникновения большинства психических заболеваний и психопатологических состояний неизвестны. Значительные трудности возникают при поиске и доклинической оценке потенциальных психотропных препаратов. К сожалению, не существует адекватных экспериментальных моделей психических расстройств, наблюдаемых у человека. В связи с этим приходится использовать комплекс разнообразных методик, позволяющих оценить влияние вещества на высшую нервную деятельность животных и на этом основании прогнозировать возможности их клинического применения. При исследовании психотропного действия веществ широко используют разнообразные варианты метода условных рефлексов, изучают их влияние на поведенческие реакции, эмоции, мотивации, двигательную активность, экспериментальные психозы и неврозы. Благодаря накопленному опыту в области психофармакологии можно, хотя и в общих чертах, предсказать сферу предполагаемого применения нового соединения, основываясь на некоторых имеющихся корреляциях между экспериментальными и клиническими данными. Однако решающее суждение о пригодности препарата для лечения или профилактики определенных психопатологических состояний можно высказать только после клинических исследований.

Широкое внедрение в медицинскую практику психотропных средств началось с середины XX в. За прошедший период появилось множество препаратов, эффективных при различных психических расстройствах (табл. 11.1). Так, при психозах с успехом используют антипсихотические средства (аминазин, галоперидол и др.), антидепрессанты (имизин, флуоксетин), соли лития. Для большинства антипсихотических средств, помимо специфического антипсихотического эффекта, характерно успокаивающее (седативное) действие. Основным свойством антидепрессантов является их способность устранять депрессии. Кроме того, антидепрессанты из группы неизбирательных ингибиторов МАО (ниаламид) обладают психостимулирующим эффектом. У трициклических антидепрессантов (например, у имизина) наряду с антидепрессивной активностью может проявляться как психостимулирующее, так и седативное действие. Соли лития применяют для лечения и профилактики маниакальных состояний; ни стимулирующего, ни седативного действия на психическую сферу здорового человека они не оказывают.

Таблица 11.1. Психотропные средства

Группа	Средства, применяемые преимущественно при психозах	Средства, применяемые преимущественно при психических нарушениях непсихотического характера (или так называемых пограничных состояниях)
Вещества с психоседативным действием	Антипсихотические средства	Анксиолитики Седативные средства
	Антидепрессанты	
Вещества с психостимулирующим действием		Психостимуляторы
Вещества, не оказывающие на здоровых людей ни психоседативного, ни психостимулирующего действия	Средства для лечения маний (соли лития)	

При психических расстройствах непсихотического (невротического) характера назначают анксиолитики (диазепам и др.), седативные средства (бромиды, препараты валерианы) и психостимуляторы (сиднокарб). К психотропным веществам относятся и так называемые галлюциногены, или психотомиметики (ЛСД-25, мескалин и др.). Эти вещества вызывают кратковременные остро развивающиеся психозы. Лечебного значения галлюциногены не имеют, однако в социальном аспекте они требуют внимания, так как относятся к средствам, приводящим к развитию психической зависимости. Для фундаментальной медицины они представляют интерес в качестве веществ, вызывающих экспериментальные психозы.

Открытие и внедрение в практику активных психотропных средств является одним из наиболее крупных достижений медицины. Прежде всего это принципиально изменило ситуацию в терапии психических заболеваний. До появления этих препаратов возможности лечения такого контингента больных были более чем ограничены (в основном использовали электрошок и инсулиновую кому). Кроме того, психотропные препараты существенно пополнили арсенал лекарственных средств, применяемых в других областях медицины — терапии, анестезиологии, неврологии и др. Важно и то, что успехи в создании психотропных средств в значительной степени стимулировали фундаментальные исследования (фармакологические, физиологические, биохимические, патофизиологические) по столь важной и вместе с тем сложной для познания проблеме, как механизмы разных проявлений высшей нервной деятельности, а также в выяснении этиологии и патогенеза психических нарушений и принципов их лечения.

11.1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)[1]

Препараты этой группы оказывают антипсихотическое и в той или иной степени выраженное седативное (успокаивающее) действие. Антипсихотический эффект проявляется в устранении продуктивной симптоматики психозов (бреда, галлюцинаций) и задержке дальнейшего развития заболевания. Психоседативное действие характеризуется общим успокоением, сопровождающимся устранением аффективной напряженности, снижением беспокойства, тревоги, понижением двигательной активности.

Механизм антипсихотического действия недостаточно выяснен. Высказывается предположение, что для большинства препаратов данной группы этот эффект связан с блоком постсинаптических дофаминовых D_2-рецепторов лимбической системы. Блокирующее влияние на дофаминовые рецепторы проявляется антагонизмом с дофамином и дофаминомиметиками (апоморфином, фенамином) как по поведенческим реакциям, так и на уровне отдельных нейронов.

Влиянием на дофаминергическую систему объясняется также способность антипсихотических средств вызывать столь типичный для них побочный эффект, как экстрапирамидные нарушения. В этом случае все события разыгрываются в неостриатуме, где локализуется значительное число рецепторов, чувствительных к дофамину, которые блокируют антипсихотические средства.

Антагонизм между антипсихотическими средствами и дофамином подтверждается, в частности, экспериментами с ионофоретической инъекцией дофамина в область хвостатого ядра. Предварительное введение в этих условиях опыта антипсихотического средства аминазина устраняет угнетающее влияние дофамина

[1] От греч. *neuron* — нерв, *leptos* — нежный, тонкий.

ИВАН ПЕТРОВИЧ ПАВЛОВ (1849–1936).
Основоположник физиологии и фармакологии высшей нервной деятельности.

на нейроны хвостатого ядра. Благодаря подавлению нигростриатной передачи и снижению тормозной функции черной субстанции в отношении неостриатума (см. рис. 10.1) изменяется участие последнего в регуляции двигательной активности. Проявляется это усилением активности α-мотонейронов спинного мозга, повышением тонуса мышц и развитием лекарственного паркинсонизма (возникают гипокинезия, ригидность, тремор). Предполагается, что изменение функционального состояния неостриатума может иметь значение и в развитии антипсихотического действия препаратов.

С блокадой дофаминовых рецепторов связан также ряд других эффектов антипсихотических средств (табл. 11.2).

Седативное действие антипсихотических средств, по-видимому, частично связано с их влиянием на восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга. Антипсихотические средства устраняют реакцию активации ЭЭГ на внешние раздражения, мало влияя на возбудимость нейронов ретикулярной формации при их прямом электрическом раздражении. Показано, что при ионофоретическом нанесении ряда антипсихотических средств на нейроны ретикулярной формации ствола головного мозга уменьшается или утрачивается их чувствительность к возбуждающему действию норадреналина. Очевидно, блокируя адренорецепторы, антипсихотические средства угнетают передачу нервных импульсов с коллатералей специфических афферентных путей на нейроны ретикулярной формации. По-видимому, в седативном эффекте важную роль играет также их влияние на лимбическую систему и гипоталамус.

На ЭЭГ седативное действие антипсихотических средств проявляется возникновением высоковольтных медленных колебаний (результат синхронизации ЭЭГ).

Помимо блокирования рецепторов, чувствительных к дофамину и норадреналину, антипсихотические средства, по-видимому, в какой-то степени нарушают высвобождение этих биогенных аминов и их обратный нейрональный захват.

Для некоторых антипсихотических средств (например, производных фенотиазина) в развитии психотропных эффектов может иметь значение их блокирующее влияние на серотониновые рецепторы и м-холинорецепторы головного мозга.

Таблица 11.2. Некоторые эффекты, связанные с блокирующим действием антипсихотических средств на дофаминовые рецепторы головного мозга

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Мезолимбическая и мезокортикальная системы	Антипсихотический эффект. Эмоциональная индифферентность. Депрессия
Гипоталамус–гипофиз	Снижение температуры тела. Галакторея (повышается выделение пролактина)
Экстрапирамидная система	Явления паркинсонизма; поздняя дискинезия
Пусковая («триггер») зона рвотного центра	Противорвотный эффект

Антипсихотические препараты принято подразделять на так называемые «типичные» и «атипичные». Основное различие заключается в том, что для «типичных» препаратов характерен такой побочный эффект, как нарушение функции экстрапирамидной системы (возникают паркинсонизм и другие двигательные нарушения). Для «атипичных» антипсихотических средств этот крайне отрицательный эффект наблюдается относительно редко и выражен в небольшой степени. Основой этих различий является несколько иной спектр рецепторного действия, в частности, в отношении разных подтипов дофаминовых рецепторов. К указанным группам относятся следуюшие препараты.

А. «Типичные» антипсихотические средства

Производные фенотиазина

Аминазин Трифтазин Фторфеназин

Производные тиоксантена

Хлорпротиксен

Производные бутирофенона

Галоперидол

Б. «Атипичные» антипсихотические средства

Бензамиды

Сульпирид

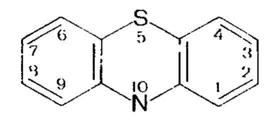
Производные бензодиазепина

Клозапин

Наибольшее количество препаратов относится к фенотиазиновым производным, которые в зависимости от радикалов у N^{10} подразделяют на ряд подгрупп:

1. *Алифатические производные* (аминазин).
2. *Пиперазиновые производные* (трифтазин, фторфеназин).

Типичным представителем *производных фенотиазина* является **аминазин** (хлорпромазина гидрохлорид, ларгактил).



Фенотиазин

Аминазин имеет широкий спектр действия. Препарат оказывает выраженное влияние на ЦНС, а также на периферическую иннервацию, исполнительные органы и обмен веществ.

Влияние на ЦНС проявляется рядом эффектов. Так, для аминазина характерны антипсихотическое и седативное действие, а также способность вызывать экстрапирамидные расстройства (при длительном применении). В больших дозах он вызывает гипнотический эффект: наступает поверхностный сон, легко прерываемый внешним раздражением.

Характерным для аминазина является миорелаксирующее действие, проявляющееся снижением двигательной активности. Связано это с угнетением супраспинальной регуляции мышечного тонуса в основном за счет воздействия на базальные ядра. Аминазин также уменьшает или полностью устраняет нисходящие облегчающие влияния ретикулярной формации на спинальные рефлексы. Непосредственно на спинной мозг препарат не действует.

Аминазин угнетает центр теплорегуляции. Конечный эффект зависит от температуры окружающей среды. Чаще всего наблюдается незначительная гипотер-

мия (за счет увеличения теплоотдачи). В то же время при сочетании аминазина с физическим охлаждением возникает выраженное снижение температуры тела.

Аминазин обладает отчетливым противорвотным эффектом, который связан с блокированием дофаминовых рецепторов пусковой зоны (*trigger zone*), расположенной на дне IV желудочка. Благодаря этому аминазин предупреждает рвоту, вызываемую апоморфином, морфином, многими противобластомными средствами (см. главу 32; 32.1).

Одним из проявлений влияния аминазина на ЦНС является его способность потенцировать действие ряда нейротропных препаратов – средств для наркоза, снотворных наркотического типа, опиоидных анальгетиков. Усиление их эффектов частично связано с угнетением аминазином процессов биотрансформации этих препаратов.

Аминазин оказывает влияние и на периферическую иннервацию. Наиболее выражено у него α-адреноблокирующее действие. Так, на фоне аминазина прессорная реакция на адреналин резко снижается или наступает «извращение» эффекта адреналина и артериальное давление падает (см. главу 4; 4.2). Кроме того, аминазину присущи некоторые м-холиноблокирующие (атропиноподобные) свойства. Это проявляется небольшим снижением секреции слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез. Передачу возбуждения в вегетативных ганглиях он не нарушает.

Аминазин влияет не только на эфферентную, но и на афферентную иннервацию. При местном действии он вызывает выраженное раздражение, которое сменяется анестезией. У аминазина имеется отчетливая противогистаминная активность (блокирует гистаминовые H_1-рецепторы; см. главу 25). Он является также спазмолитиком миотропного действия.

Для аминазина характерно влияние на сердечно-сосудистую систему, заключающееся в более или менее выраженном снижении артериального давления. Механизм гипотензии довольно сложен. Он связан с угнетением центров гипоталамуса, с α-адреноблокирующими и спазмолитическими свойствами аминазина, подавлением компенсаторных сосудосуживающих рефлексов, а также со снижением силы сердечных сокращений. Гипотензии обычно сопутствует рефлекторная тахикардия.

Вводят аминазин энтерально и парентерально. Длительность его терапевтического эффекта при однократном введении составляет приблизительно 6 ч. Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается не полностью. Метаболизируется при первом прохождении через печеночный барьер. Поэтому при указанном пути введения биодоступность аминазина составляет примерно 30%. В вену аминазин (с учетом его раздражающего действия) вводят медленно. В организме значительная его часть подвергается биотрансформации. Аминазин и разнообразные продукты его превращения выводятся почками и кишечником. Экскреция их происходит медленно (в течение многих дней).

При длительном применении аминазина развивается привыкание к нему. Однако это касается лишь седативного, гипотензивного и ряда других эффектов; антипсихотическое действие при этом не изменяется.

Большой интерес представляют соединения, у которых в боковой цепочке, связанной с атомом азота фенотиазина, имеется пиперазиновый цикл. Эта группа включает трифтазин, фторфеназин и др.

Трифтазин (трифлуоперазина гидрохлорид, стелазин) характеризуется более избирательным, чем аминазин, антипсихотическим влиянием и менее выраженным седативным эффектом. По противорвотной активности он превосходит аминазин.

Химические структуры некоторых антипсихотических средств

Производные фенотиазина

Аминазин · HCl

Трифтазин · 2HCl

Фторфеназин · 2HCl

Производное тиоксантена

Хлорпротиксен · HCl

Производное бутирофенона

Галоперидол

Производное замещенных бензамидов

Сульпирид

Отличается от последнего более слабым гипотензивным, адреноблокирующим и миорелаксирующим действием. Чаще возникают экстрапирамидные расстройства.

Фторфеназин (флуфеназина гидрохлорид, модитен) по эффективности в качестве антипсихотического средства аналогичен трифтазину. Как противорвотное средство несколько превосходит его. Используется пролонгированный препарат фторфеназина деканоат (модитен-депо, флуфеназина деканоат), действие которого продолжается 7–14 дней и более.

Препараты фенотиазинового ряда могут вызывать разнообразные побочные эффекты. Это могут быть общая вялость, апатия, сонливость, сухость в полости рта, дискомфорт в области сердца, подложечной области; возможны гипотензия, ортостатический коллапс (перечисленное чаще наблюдается при использовании аминазина). Иногда развивается застойная желтуха (обычно при применении аминазина). Для антипсихотических средств фенотиазинового ряда (особенно для препаратов, содержащих пиперазиновый цикл) характерны экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм и др.). При длительном применении фенотиазиновых антипсихотических средств (в течение многих месяцев и лет) возможно развитие так называемой поздней дискинезии[1]. Она характеризуется непроизвольными хореоатетоидными сокращениями мышц лица, языка, а также мышц конечностей и тела. Чаще возникает у пожилых пациентов. Медикаментозное лечение поздней дискинезии малоэффективно. Обычно в таких случаях отменяют антипсихотическое средство или уменьшают его дозу[2]. Прекращают прием средств с м-холиноблокирующей активностью (антидепрессантов, противопаркинсонических препаратов), если таковые комбинировались с антипсихотическими средствами. Иногда прибегают к назначению диазепама.

В редких случаях развивается так называемый злокачественный нейролептический синдром. Считается, что он является результатом идиосинкразии к назначенному препарату. Возникает мышечная ригидность, резко повышается температура тела, страдает функция сердечно-сосудистой системы, нарушается сознание и т.д. 10–20% таких больных погибают. Для лечения этого осложнения используют диазепам, бромокриптин, дантролен[3]. При лихорадке проводится также наружное физическое охлаждение тела.

Нередко наблюдаются диспепсические нарушения – потеря аппетита, тошнота. Фенотиазины вызывают раздражение кожи и слизистых оболочек. Раздражающее действие может возникать на путях введения препаратов (в вену, мышцу, энтерально). Возможны дерматиты, включая фотосенсибилизацию кожи. Тяжелыми осложнениями являются лейкопения и агранулоцитоз (развиваются редко).

К *производным тиоксантена* относится хлорпротиксен (труксал). По химическому строению он схож с аминазином. Отличается от производных фенотиазина тем, что в тиоксантеновом гетероцикле на месте азота находится атом углерода с двойной связью (см. структуру). По выраженности антипсихотического действия хлорпротиксен уступает фенотиазиновым производным. Препарат интересен тем, что обладает также некоторой антидепрессивной активностью. Вызывает выраженный седативный эффект, имеет противорвотные свойства, усиливает действие средств для наркоза, снотворных наркотического типа и опиоидных анальгетиков. В небольшой степени угнетает α-адренорецепторы.

Побочные эффекты хлорпротиксена аналогичны наблюдаемым при применении аминазина, однако он значительно реже вызывает фотосенсибилизацию и пигментацию кожи.

Большой интерес в качестве антипсихотических средств представляют *производные бутирофенона.*

---

[1] Это наблюдается и при длительном использовании производных бутирофенона и тиоксантена. Клозапин и сульпирид (см. ниже) вызывают этот побочный эффект значительно реже, чем антипсихотические средства из группы фенотиазина, бутирофенона и тиоксантена.

[2] Однако в некоторых случаях уменьшение выраженности дискинезии наблюдается при увеличении дозы применяемого антипсихотического препарата.

[3] Дантролен вызывает мышечную релаксацию, воздействуя на саркоплазматический ретикулум и препятствуя выходу из него ионов кальция. Применяется при злокачественной гипертермии.

Из этого ряда соединений для лечения психических заболеваний в основном применяют галоперидол (галофен). Действие его наступает относительно быстро и продолжается длительное время. При введении внутрь максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2–6 ч и сохраняется на высоком уровне около 3 сут. Через 5 сут почками выделяется около 40% введенного вещества.

Высокая антипсихотическая активность галоперидола сочетается с умеренным седативным эффектом. Механизм психотропного действия галоперидола связывают с блокадой дофаминовых рецепторов, центральным α-адреноблокирующим действием, а также нарушением нейронального захвата и депонирования норадреналина.

Галоперидол в небольших дозах блокирует дофаминовые D_2-рецепторы пусковой зоны рвотного центра. Потенцирует действие средств для наркоза, снотворных наркотического типа и опиоидных анальгетиков. В отличие от фенотиазинов галоперидол не укорачивает фазу «быстрого» сна. У галоперидола в терапевтических дозах отсутствуют ганглиоблокирующие и атропиноподобные свойства; он незначительно угнетает периферические α-адренорецепторы. Артериальное давление обычно не снижает, ортостатической гипотензии не вызывает.

Из побочных эффектов галоперидола наиболее часты нарушения со стороны экстрапирамидной системы. Могут быть кожные реакции. Редко возникает лейкопения. При передозировке появляются тревога, страх, бессонница.

Производным бутирофенона является также препарат дроперидол. Он отличается от галоперидола кратковременным действием. Применяют дроперидол главным образом для нейролептанальгезии (в сочетании с обезболивающим средством фентанилом; см. главу 8).

К *производным замещенных бензамидов* относится сульпирид. Он является избирательно действующим блокатором дофаминовых D_2-рецепторов. Обладает достаточно выраженной антипсихотической активностью. Для него характерно и противорвотное действие. Вызывает лишь незначительный седативный эффект. При применении сульпирида возможна небольшая гипотензия. Экстрапирамидные расстройства выражены в небольшой степени. Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо. $t_{1/2}$ = 5–10 ч.

К *производным дибензодиазепина* относится клозапин (лепонекс, азалептин). Для клозапина отмечен высокий аффинитет к дофаминовым D_4-рецепторам (обнаружены во фронтальной коре, миндалевидном теле и среднем мозге), к D_2-рецепторам и серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам. У клозапина весьма выражено блокирующее действие на м-холинорецепторы и α_1-адренорецепторы головного мозга. Он обладает высокой антипсихотической активностью. В начале применения может вызывать выраженный седативный эффект, который вскоре проходит. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется примерно через 2 ч; $t_{1/2}$ ~ 12 ч. Выделяется почками и кишечником. Значительно реже и в меньшей степени, чем многие другие антипсихотические средства, вызывает экстрапирамидные расстройства, в том числе позднюю дискинезию, что является существенным достоинством препарата. Практически не влияет на продукцию пролактина.

Препарат хорошо переносится. Важно отметить, что клозапин может быть эффективен у больных, резистентных к «типичным» антипсихотическим средствам. Однако лечение им надо проводить под контролем состава периферической крови, так как отмечены случаи агранулоцитоза. Возможны также гипотензия, головная боль, головокружение, гиперсаливация, повышение массы тела, редко — клонико-тонические судороги. Из-за возможного отрицательного влияния на

лейкопоэз применяется относительно редко. Кроме того, стоимость клозапина довольно высокая.

К группе «атипичных» антипсихотических средств может быть отнесен и **рисперидон** (рисполепт). Является производным бензизоксазола. Блокирует как дофаминовые D_2-рецепторы, так и серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы.

Характеризуется выраженной антипсихотической эффективностью. Принимают 1–2 раза в сутки. В малых дозах практически не вызывает экстрапирамидных расстройств. Однако при применении препарата в больших дозах они могут проявляться. Возможны также гипотензия, бессонница, диспепсические нарушения, аллергические реакции.

К антипсихотическим средствам относится и *алкалоид растения Rauwolfia serpentina Benth* **резерпин**. Однако в настоящее время в этом качестве он практически не используется. Вместе с тем резерпин, оказывающий выраженное симпатолитическое действие, применяют при лечении гипертонической болезни (см. главу 14; 14.4).

Назначают антипсихотические средства при психозах (особенно с выраженным возбуждением, аффективными реакциями, агрессивностью, наличием бреда, галлюцинаций). Кроме того, они могут быть полезны в комплексе лечения лекарственной зависимости, вызванной опиоидными анальгетиками и этиловым спиртом. Производные фенотиазина и бутирофенона применяют также как противорвотные средства и при стойкой икоте. Практическое значение имеет способность антипсихотических средств потенцировать действие средств для наркоза, снотворных наркотического типа и опиоидных анальгетиков.

При длительном использовании большинства антипсихотических средств к ним развивается привыкание. Лекарственной зависимости не возникает.

Антипсихотические средства противопоказаны или их следует применять с осторожностью при патологии печени, почек, при сердечно-сосудистых заболеваниях с явлениями декомпенсации, органических заболеваниях ЦНС, нарушении кроветворения.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Аминазин – *Aminazinum*	Внутрь 0,025–0,1 г; внутримышечно 0,1 г; внутривенно 0,025–0,05 г	Драже по 0,025; 0,05 и 0,1 г; ампулы по 1; 2; 5 и 10 мл 2,5% раствора
Трифтазин – *Triftazinum*	Внутрь 0,005–0,01 г; внутримышечно 0,001–0,002 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,001; 0,005 и 0,01 г; ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Фторфеназин – *Phthorphenazinum*	Внутрь 0,002–0,005 г; внутримышечно 0,00125–0,0025 г	Таблетки по 0,001; 0,0025 и 0,005 г; ампулы по 1 мл 0,25% раствора
Хлорпротиксен – *Chlorprothixene*	Внутрь 0,005–0,05 г; внутримышечно 0,025–0,05 г	Таблетки (драже) по 0,015 и 0,05 г; ампулы по 1 мл 2,5% раствора
Галоперидол – *Haloperidole*	Внутрь 0,0015–0,005 г; внутримышечно 0,002–0,005 г	Таблетки по 0,0015 и 0,005 г; флаконы по 10 мл 0,2% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,5% раствора
Сульпирид – *Sulpiride*	Внутрь и внутримышечно 0,1–0,2 г	Капсулы по 0,05–0,1–0,2 г; 5% раствор в ампулах по 2 мл; 0,5% раствор во флаконах

11.2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессантами[1] называют вещества, применяемые для лечения депрессий. Они могут быть представлены следующими группами (рис. 11.1).

I. Средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов

1. *Неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина*

Имизин Амитриптилин

2. *Избирательного действия*

А. *Блокирующие нейрональный захват серотонина*

Флуоксетин

Б. *Блокирующие нейрональный захват норадреналина*

Мапротилин

II. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

1. *Неизбирательного действия (ингибиторы МАО-А и МАО-В)*

Ниаламид Трансамин

2. *Избирательного действия (ингибиторы МАО-А)*

Моклобемид

Большое распространение в медицинской практике получили лекарственные средства первой группы (I.1), являющиеся трициклическими антидепрессантами (см. структуру). Они относятся к *антидепрессантам неизбирательного действия*, блокирующим обратный нейрональный захват и серотонина, и норад-

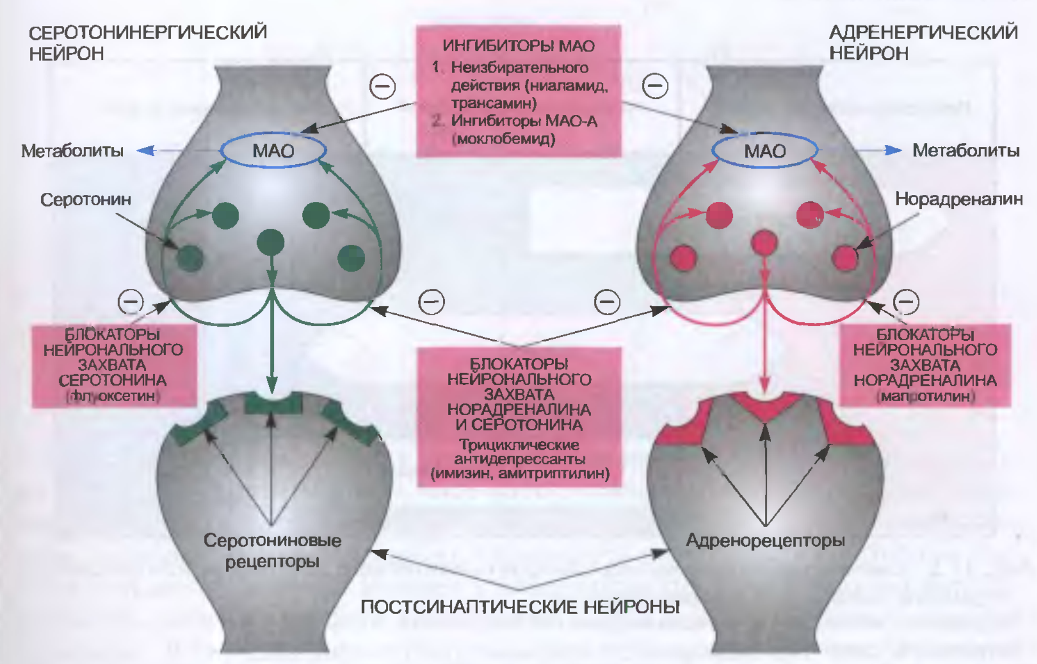


Рис. 11.1. Основная направленность действия антидепрессантов.

---

[1] Антидепрессанты с седативным действием иногда называют тимолептиками (от греч. *thymos* — душа, дух, *leptos* — нежный, тонкий), а со стимулирующим — тимеретиками (от греч. *ereto* — раздра-

реналина. Один из их представителей – имизин (имипрамин, мелипрамин, тофранил). Он обладает выраженными антидепрессивными свойствами, которые сочетаются со слабым седативным эффектом. Вместе с тем, при определенных состояниях выявляется и психостимулирующий компонент (иногда отмечаются некоторая возбужденность, эйфоричность, может быть бессонница; рис. 11.2).

Относительно механизма действия имизина высказывается ряд предположений. Одна из наиболее принятых гипотез связывает его антидепрессивный эффект со способностью угнетать нейрональный захват норадреналина и серотонина[1]. Это приводит к тому, что в области рецепторов накапливаются большие концентрации медиаторов и их эффекты возрастают. В частности, усиление тормозного влияния серотонина на лимбическую систему (миндалевидное тело) может быть одним из важных механизмов антидепрессивного действия имизина.

Препарат блокирует также пресинаптические α_2-адренорецепторы (что повышает высвобождение норадреналина), серотониновые ($5HT_{1A-1D}$) и гистаминовые рецепторы.

Наряду с центральным действием имизин обладает некоторыми периферическим м-холиноблокирующим (атропиноподобным), α_1-адреноблокирующим, папавериноподобным и отчетливым противогистаминным эффектами.

Из желудочно-кишечного тракта имизин всасывается хорошо. В значительной степени метаболизируется в печени. Один из его метаболитов – дезметилимипрамин (дезипрамин) – обладает выраженной антидепрессивной активностью и используется в медицинской практике. Выделяется в виде метаболитов, конъюгатов и в неизмененном виде в основном почками (40% – в 1-е сутки), частично кишечником.

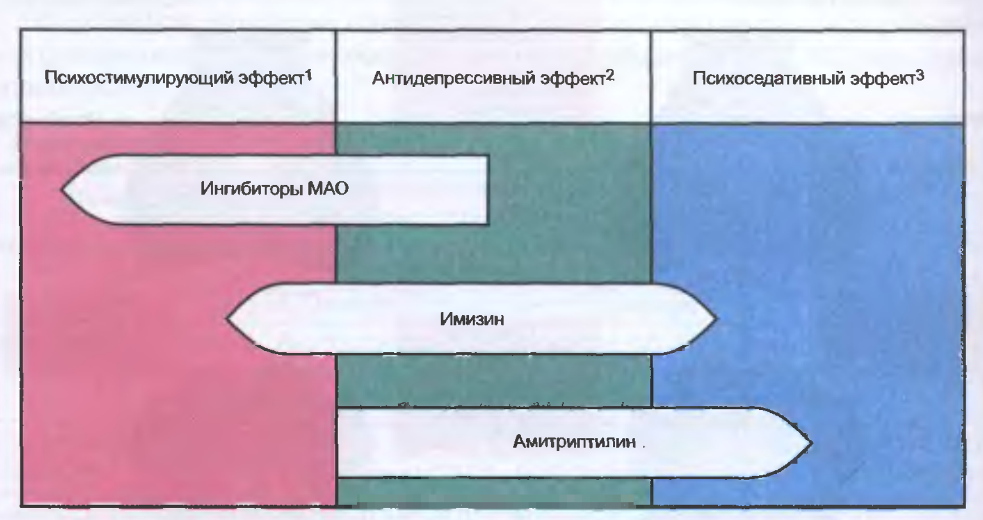


Рис. 11.2. Клиническая характеристика спектров психотропного действия антидепрессантов.
[1] Устранение психической заторможенности.
[2] Устранение пониженного («отрицательного») настроения.
[3] Устранение тревоги и страха.
Ингибиторы МАО – вещества, неизбирательно ингибирующие моноаминоксидазы.

---

[1] Высказывается также предположение, что антидепрессивное действие имизина и других антидепрессантов этого типа может быть связано со снижением плотности в ЦНС серотониновых $5\text{-}HT_2$-рецепторов, α_2- и β-адренорецепторов.

Химические структуры некоторых антидепрессантов

Трициклические соединения

Имизин

Амитриптилин

Разного химического строения

Мапротилин

Флуоксетин

Производное гидразина

Ниаламид

При использовании имизина при депрессиях лечебный эффект наступает через 2–3 нед. Побочное действие чаще всего связано с атропиноподобными свойствами имизина (сухость в полости рта, нарушение аккомодации, тахикардия, запор, затруднение мочеотделения). Отмечаются нарушения и со стороны сердечно-сосудистой системы. Имизин в терапевтических дозах может снижать артериальное давление. На фоне его действия иногда развивается ортостатическая гипотензия. В больших дозах может вызывать тахикардию, аритмии. Возможны нежелательные отклонения и со стороны психической деятельности. Это либо чрезмерный седативный эффект, либо, наоборот, возбуждение, галлюцинации, бессонница. При приеме имизина могут быть головная боль, тремор, аллергические кожные реакции, желтуха, редко лейкопения и агранулоцитоз. Препарат способствует также повышению массы тела.

Имизин противопоказан при глаукоме, нарушении мочеотделения, связанном с гипертрофией предстательной железы. Нельзя комбинировать его с неизбирательными ингибиторами МАО, так как при этом возникают токсические эффекты. Если эти два типа антидепрессантов назначают последовательно, интервал после прекращения приема ингибитора МАО должен быть не менее 1,5–2 нед.

Сходным с имизином препаратом является кломипрамин (анафранил). Более выраженно влияет на обратный захват серотонина.

Амитриптилин (триптизол) по строению схож с имизином. Фармакодинамика и фармакокинетика амитриптилина и имизина аналогичны. Наряду с антидепрессивной активностью у амитриптилина имеются выраженные психоседативные свойства. Стимулирующее действие у него отсутствует (см. рис. 11.1). Кроме того, он превосходит имизин по м-холиноблокирующему и противогистаминному действию. Амитриптилин относится к наиболее активным антидепрессивным средствам. Лечебный эффект его выявляется через 10–14 дней.

К трициклическим антидепрессантам относится также азафен (пипофезинум). Он обладает умеренной антидепрессивной активностью и оказывает седативное действие. Отличается в положительную сторону от приведенных антидепрессантов отсутствием м-холиноблокирующих свойств. Применяют азафен при депрессиях легкой и средней тяжести. Препарат хорошо переносится. Побочные эффекты наблюдаются лишь в отдельных случаях, поэтому азафен нередко рекомендуется больным пожилого возраста. Назначают его внутрь.

Отмеченные препараты действуют неизбирательно на нейрональный захват серотонина и норадреналина. Вместе с тем созданы препараты и с избирательным действием. Так, синтезированы *соединения, преимущественно угнетающие нейрональный захват серотонина.* Одним из таких препаратов является флуоксетин (прозак, фрамекс). По химическому строению он является производным феноксипропиламина. Обладает высокой антидепрессивной активностью, аналогичной таковой для трициклических антидепрессантов. Эффект развивается постепенно (в течение 1–4 нед). От трициклических антидепрессантов отличается тем, что у него практически нет седативного действия и обычно выявляется некоторый психостимулирующий эффект, отсутствует или весьма незначительно м-холиноблокирующее действие, не отмечено влияния на адренорецепторы. Гемодинамика при применении флуоксетина стабильна. Масса тела не увеличивается. Кроме того, флуоксетин характеризуется низкой токсичностью.

Хорошо всасывается при введении внутрь. Метаболизируется в печени. Один из его метаболитов, норфлуоксетин, обладает выраженной антидепрессивной активностью. Для флуоксетина $t_{1/2}$=1–3 дням (для норфлуоксетина – 7–15 дней). Выделяются метаболиты и неизмененный препарат почками.

Из побочных эффектов отмечаются нарушение аппетита, тошнота, нервозность, головная боль, бессонница, кожные высыпания. Нельзя применять флуоксетин с неизбирательными ингибиторами МАО, поскольку может развиться так называемый «серотониновый синдром», связанный с накоплением избыточных концентраций серотонина. Это может проявляться мышечной ригидностью, гипертермией и сердечно-сосудистым коллапсом, что представляет опасность для жизни. С учетом сказанного между приемами флуоксетина и неизбирательных ингибиторов МАО должен быть интервал не менее 2 нед.

Взаимодействия с пищевыми ингредиентами для флуоксетина не отмечено (в отличие от неизбирательных ингибиторов МАО).

Флуоксетин получил широкое применение в медицинской практике при лечении депрессивных состояний.

Из избирательных ингибиторов нейронального захвата серотонина для медицинской практики предложен ряд новых препаратов — сетралин, пароксетин и др. Наибольшей избирательностью действия обладает пароксетин (паксил). В экспериментах *in vitro* было показано, что пароксетин в 320 раз сильнее угнетает обратный захват серотонина, чем норадреналина (сетралин — в 190 раз, флуоксетин — в 20 раз). Пароксетин обладает высокой антидепрессивной и анксиолитической (противотревожной) активностью. Оказывает незначительное м-холиноблокирующее действие.

При энтеральном введении всасывается полностью. Вводится препарат 1 раз в сутки. Эффект развивается через 1—4 недели. Продолжительность лечения измеряется месяцами и зависит от типа депрессии.

Переносится пароксетин хорошо. Побочные эффекты наблюдаются редко. Возможны тошнота, головная боль, иногда сухость в ротовой полости, сонливость, головокружения и др.

Синтезирован также *препарат, избирательно блокирующий нейрональный захват норадреналина,* — мапротилин (лудиомил). По фармакологическим свойствам и показаниям к применению сходен с имизином.

Всасывается из пищеварительного тракта медленно (9—16 ч.). Около 90% препарата связывается с белками плазмы крови. $t_{1/2}$=43—51 ч. Подвергается биотрансформации в печени. Выделяются мапротилин и его метаболиты в основном почками.

Преимущественным влиянием на нейрональный захват норадреналина обладает также дезипрамин. Как уже отмечалось, он является метаболитом имизина. По характеру действия аналогичен последнему. В меньшей степени вызывает седативный и м-холиноблокирующий эффекты.

Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО подразделяются на препараты неизбирательного и избирательного действия.

В настоящее время *неизбирательные ингибиторы МАО* (влияют на МАО-А и МАО-В) применяют относительно редко вследствие довольно высокой токсичности. При выборе антидепрессантов предпочтение, как правило, отдается препаратам, влияющим на нейрональный захват моноаминов. Однако в некоторых случаях могут быть полезны и ингибиторы МАО, особенно избирательного действия.

Неизбирательные ингибиторы МАО угнетают процесс окислительного дезаминирования норадреналина и серотонина, что приводит к накоплению их в мозговой ткани в значительных количествах. Большинство препаратов этой группы блокируют МАО необратимо. В связи с этим для восстановления МАО она должна быть синтезирована заново, что требует значительного времени (до 2 нед). Максимальное ее угнетение происходит через несколько часов после всасывания ингибиторов МАО. Однако антидепрессивный эффект развивается через 7—14 дней. По-видимому, механизм действия рассматриваемой группы веществ связан не только с угнетением МАО, так как между этим эффектом и антидепрессивной активностью не всегда имеется параллелизм. Не исключено, что определенную роль может играть влияние этих препаратов на обмен ГАМК.

Наряду с антидепрессивным действием ингибиторы МАО характеризуются выраженными психостимулирующими свойствами (вызывают эйфорию, возбуждение, бессонницу; см рис. 11.1).

Ингибиторы МАО являются активными антагонистами резерпина в отношении его седативного, гипотензивного и ряда других видов действия. Объясняется это тем, что резерпин снижает содержание в мозге катехоламинов и серотонина, а ингибиторы МАО оказывают противоположное влияние.

На фоне действия ингибиторов МАО резко усиливается прессорный эффект симпатомиметиков (фенамина, эфедрина, тирамина), в том числе содержащихся в пищевых про-

дуктах (например, в сыре имеются существенные количества тирамина[1]). Эти вещества способствуют выбросу из адренергических окончаний избыточных количеств норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения МАО. При этом возникает гипертензивный криз[2].

Угнетение МАО под влиянием ее ингибиторов происходит не только в ЦНС, но и в периферических тканях. Кроме того, эти препараты подавляют активность не только МАО, но и ряда других ферментных систем. Так, вследствие угнетения микросомальных ферментов печени ингибиторы МАО пролонгируют действие средств для неингаляционного наркоза, антипсихотических препаратов фенотиазинового ряда, опиоидных анальгетиков, противоэпилептических и ряда других средств.

Ингибиторы МАО обладают гипотензивной активностью. При стенокардии они уменьшают болевые ощущения (очевидно, за счет блокирования центральных звеньев рефлексов с сердца). Всасываются ингибиторы МАО из пищеварительного тракта хорошо. Выделяются преимущественно почками. Ингибиторы МАО обладают относительно высокой токсичностью. Это проявляется главным образом в отношении печени (могут вызывать тяжелый гепатит). Кроме того, они возбуждают ЦНС, что является причиной бессонницы и возникающих в ряде случаев тремора и судорог. Применение этих веществ может сопровождаться ортостатической гипотензией. С осторожностью следует комбинировать ингибиторы МАО с другими нейротропными средствами, так как нередко это сопровождается неблагоприятными эффектами (например, при сочетании с веществами наркотического типа действия, симпатомиметиками, антидепрессантами трициклического ряда). Кроме того, на время приема ингибиторов МАО из диеты следует исключить пищевые продукты, содержащие тирамин (сыр и др.).

Лекарственная зависимость по отношению к ингибиторам МАО не развивается.

В качестве ингибиторов МАО было синтезировано большое количество производных гидразина. Однако в настоящее время в медицинской практике используют единичные гидразиновые препараты, например ниаламид (ниамид, нуредал). Это один из наименее эффективных антидепрессантов этого типа. Однако токсическое влияние его на печень и другие побочные эффекты выражены в небольшой степени, что является несомненным достоинством ниаламида.

К другому классу химических соединений («негидразиновых») относится трансамин (транилципромин, парнат). Он является фенилциклопропиламином, т.е. по структуре аналогичен фенилалкиламинам (например, фенамину). Трансамин – сильный обратимый ингибитор МАО. Он относится к наиболее эффективным антидепрессантам этой группы. Терапевтическое действие его наступает несколько быстрее, чем у большинства гидразинов (у ниаламида – через 12–14 дней, у трансамина – через 2–7 дней).

Фармакодинамика трансамина аналогична таковой других ингибиторов МАО. К этому следует добавить наличие у него некоторого симпатомиметического эффекта (действует по типу фенамина).

Гепатотоксичность у «негидразиновых» соединений выражена в меньшей степени, чем у препаратов группы гидразина.

Антидепрессанты из группы неизбирательных ингибиторов МАО противопоказаны при заболеваниях печени, почек, при нарушении мозгового кровообращения, выраженном психическом возбуждении.

В последние годы привлекли внимание *препараты, обратимо ингибирующие преимущественно МАО-А.* К ним относятся моклобемид (аурорикс), пиразидол и др. Они действуют более кратковременно, чем необратимые ингибиторы МАО. Кроме того, при их применении снижается вероятность развития гипертензивного криза при взаимодействии с симпатомиметиками пищевого происхождения

---

[1] В обычных условиях тирамин в значительной степени инактивируется МАО, которая находится также в стенке кишечника и в печени.

[2] Такое взаимодействие неизбирательных ингибиторов МАО с симпатомиметиками пищевого происхождения нередко обозначают как «эффект сыра» (*«cheese effect»*, англ.).

(например, с тирамином), что типично для неизбирательных ингибиторов МАО. Моклобемид является производным бензамида.

Пиразидол – это тетрациклическое соединение. По химическому строению он может быть отнесен к производным индола. Антидепрессивное действие пиразидола в зависимости от состояния больного сочетается с седативным (на фоне беспокойства, тревоги) или стимулирующим (на фоне угнетения) эффектами. Механизм его антидепрессивного действия объясняется обратимым ингибирующим влиянием на МАО-А и способностью угнетать нейрональный захват норадреналина. М-холиноблокирующая активность у пиразидола отсутствует. Переносится препарат хорошо. Побочные эффекты возникают редко. Принимают пиразидол внутрь.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Имизин – *Imizinum*	Внутрь 0,025–0,05 г; внутримышечно 0,025 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 г; ампулы по 2 мл 1,25% раствора
Амитриптилин – *Amitriptyline*	Внутрь 0,025–0,05 г; внутримышечно и внутривенно 0,025–0,04 г	Таблетки по 0,025 г; ампулы по 2 мл 1% раствора
Азафен – *Azaphenum*	Внутрь 0,025–0,05 г	Таблетки по 0,025 г
Флуоксетин – *Fluoxetine*	Внутрь 0,02 г	Капсулы по 0,02 г
Мапротилин – *Maprotiline*	Внутрь 0,05–0,3 г; внутривенно 0,05-0,15 г	Драже по 0,01; 0,025 и 0,05 г; ампулы по 2 мл 1,25% раствора
Пиразидол – *Pyrazidolum*	Внутрь 0,075–0,15 г	Таблетки по 0,025 и 0,05 г
Ниаламид – *Nialamidum*	Внутрь 0,025–0,01 г	Таблетки (драже) по 0,025 г

11.3. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАНИЙ

При лечении маний[1] могут быть использованы антипсихотические средства и соли лития. Антипсихотические средства эффективны не только при маниях, но и вообще при ажитированных[2] состояниях различного происхождения. Их действие проявляется в общем угнетении, апатичности и сонливости. Соли лития действуют более специфично. Они оказывают фармакотерапевтическое действие при маниях, нормализуя в той или иной степени психическое состояние, но не вызывают общей заторможенности. Может наблюдаться лишь маловыраженный седативный эффект.

11.3.1. СОЛИ ЛИТИЯ

Соли лития в основном используют для лечения и профилактики маний (схема 11.1).

---

[1] Мания – болезненно повышенное возбужденное состояние; одна из фаз маниакально-депрессивного психоза (от греч. *mania* – безумие).

[2] Ажитация (от франц. *agitation*) – сильное волнение, возбужденное состояние.

Схема 11.1. Основная направленность действия психотропных средств.

Механизм действия лития неясен. Одна из возможностей связана с его влиянием на токи Na^+. Являясь одновалентным катионом, Li^+ через быстрые натриевые каналы проходит внутрь клетки, где частично замещает Na^+. Однако кинетика ионов лития отличается от таковой ионов натрия. Li^+ более медленно выходит из клеток и нарушает скорость обмена вне- и внутриклеточных ионов натрия, а также распределение K^+, что может сказываться на процессе деполяризации. Не исключено и влияние ионов лития на обмен моноаминов. Так, имеются данные, что литий уменьшает высвобождение норадреналина и дофамина.

Кроме того, показано, что литий влияет на вторичные передатчики. Установлено, что он блокирует фосфоинозитольный путь и уменьшает образование инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Последние, как известно, являются вторичными передатчиками для системы α-адренорецепторов и м-холинорецепторов. Имеются также данные о том, что литий может уменьшать содержание и другого вторичного передатчика – цАМФ (очевидно, за счет ингибирования аденилатциклазы).

При энтеральном введении соли лития хорошо всасываются из тонкой кишки. Распределяются в организме довольно равномерно. Проникают через гематоэнцефалический барьер, хотя и медленно. В спинномозговой жидкости лития содержится в 2 раза меньше, чем в плазме крови. Выделяется литий почками путем фильтрации, 4/5 его реабсорбируется.

Содержание лития в плазме уменьшается на 50% примерно через 24 ч. Скорость его элиминации можно незначительно увеличить повышением в диете содержания натрия хлорида. При уменьшении введения натрия хлорида или избыточном его выведении литий задерживается в организме, и это может привести к интоксикации (например, при применении мочегонных средств, способствующих выведению ионов натрия, а также при бессолевой диете). Следует учитывать, что в определенных количествах ионы лития в период лактации выделяются молочными железами, что может вызвать интоксикацию ребенка.

В медицинской практике применяют различные соли лития (карбонат, хлорид, йодид, ацетат, цитрат). Наиболее распространенным препаратом является лития карбонат (Li_2CO_3). Вводят его только энтерально.

Как уже отмечалось, одно из важнейших показаний к применению солей лития – лечение маний. От антипсихотических средств соли лития отличаются более медленным развитием эффекта (2–3 нед), более избирательным действием в отношении маний, отсутствием выраженного седативного эффекта (не вызывают у больных вялости, апатичности).

Большое значение имеет эффективность солей лития для профилактики маний, а также депрессий (при маниакально-депрессивном психозе).

Следует учитывать малую терапевтическую широту солей лития (терапевтический индекс соответствует 2–3). Поэтому при применении солей лития необходим регулярный контроль их содержания в крови (оно не должно превышать 1,6 мэкв/л).

Применение солей лития может сопровождаться различными побочными эффектами: диспепсическими расстройствами, мышечной слабостью, тремором, полиурией, жаждой. Иногда развивается нетоксический зоб. Соли лития противопоказаны при нарушении выделительной функции почек, при дисфункции щитовидной железы. Следует с осторожностью применять соли лития при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите.

Острое отравление солями лития проявляется рвотой, диареей, атаксией, дизартрией, судорогами. В тяжелых случаях развивается кома с возможным смертельным исходом. Лечение острых отравлений направлено на ускорение выведения лития из организма. С этой целью назначают осмотические диуретики, натрия гидрокарбонат, а при необходимости прибегают к гемодиализу.

Для профилактики развития маниакально-депрессивных состояний применяют также противоэпилептические препараты карбамазепин, натрия вальпроат, габапентин.

Препарат

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Лития карбонат – *Lithii carbonas*	Внутрь 0,3–0,6 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,3 г

11.4. АНКСИОЛИТИКИ[1] (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)[2]

Основным для этих веществ является анксиолитический (транквилизирующий) эффект. Проявляется он в уменьшении внутреннего напряжения, устранении беспокойства, тревоги, страха. Кроме того, большинство анксиолитиков оказывают седативное действие. Применяют анксиолитики главным образом при невротических и неврозоподобных (реактивных) состояниях. На вегетативную иннервацию большинство препаратов (за исключением амизила) не влияют; анксиолитики не вызывают экстрапирамидных нарушений.

[1] От лат. *anxius* – тревожный, полный боязни, охваченный страхом, греч. *lysis* – растворение. Анксиолитики иногда называют также атарактиками (от греч. *ataraxia* – невозмутимость, спокойствие духа), малыми транквилизаторами, а также психоседативными, психостабилизирующими, антиневротическими средствами.

[2] От лат. *tranquillium* – спокойствие, покой.

Анксиолитики представлены следующими группами препаратов:

1. *Агонисты бензодиазепиновых рецепторов* (диазепам, феназепам и др.).
2. *Агонисты серотониновых рецепторов* (буспирон).
3. *Вещества разного типа действия* (амизил и др.).

Наиболее широко применяется первая группа веществ. По химическому строению эти препараты являются производными бензодиазепина.

Классифицируют *бензодиазепиновые анксиолитики* по продолжительности действия. При этом учитывается общая продолжительность эффекта как основного препарата, так и его активных метаболитов, образующихся в организме.

Выделяют следующие группы:

1. *Длительного действия* ($t_{1/2}$ = 24–48 ч)
   Феназепам Диазепам (сибазон, седуксен, валиум)
   Хлордиазепоксид (хлозепид, элениум)
2. *Средней продолжительности действия* ($t_{1/2}$ = 6–24 ч)
   Нозепам (оксазепам, тазепам)
   Лоразепам Альпразолам
3. *Короткого действия* ($t_{1/2}$ < 6 ч)
   Мидазолам (дормикум)

Для бензодиазепиновых препаратов характерны следующие эффекты:

- анксиолитический,
- седативный,
- снотворный,
- мышечно-расслабляющий,
- противосудорожный,
- амнестический.

Приведенные бензодиазепины обладают выраженными анксиолитическим и седативным свойствами. Уменьшая эмоциональное напряжение, они также способствуют наступлению сна. Психотропное действие этих препаратов в основном связывают с их влиянием на лимбическую систему. Так, показано, что бензодиазепины в большей степени снижают спонтанную активность нейронов гиппокампа, чем гипоталамуса и ретикулярной формации ствола головного мозга. Они подавляют импульсное последействие в лимбической системе, а также в гипоталамусе. По-видимому, некоторое значение имеет и угнетающее влияние на активирующую ретикулярную формацию ствола мозга, так как бензодиазепины подавляют реакцию активации ЭЭГ, возникающую в ответ на раздражение ретикулярной формации.

Механизм действия бензодиазепинов связан с тем, что они являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, которые тесно связаны с $ГАМК_А$-рецепторами. При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов наблюдается аллостерическая активация $ГАМК_А$-рецепторов. Поэтому взаимодействие бензодиазепинов с одноименными рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта (рис. 11.3). При этом повышается частота открывания каналов для ионов Cl^-, что увеличивает входящий ток Cl^-. Возникают гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности.

Одним из наиболее эффективных анксиолитиков является феназепам. По анксиолитическому и снотворному действию он превосходит диазепам.

Выделяют бензодиазепины с выраженным анксиолитическим действием и отсутствующим или минимальным седативно-гипнотическим эффектом. Такие

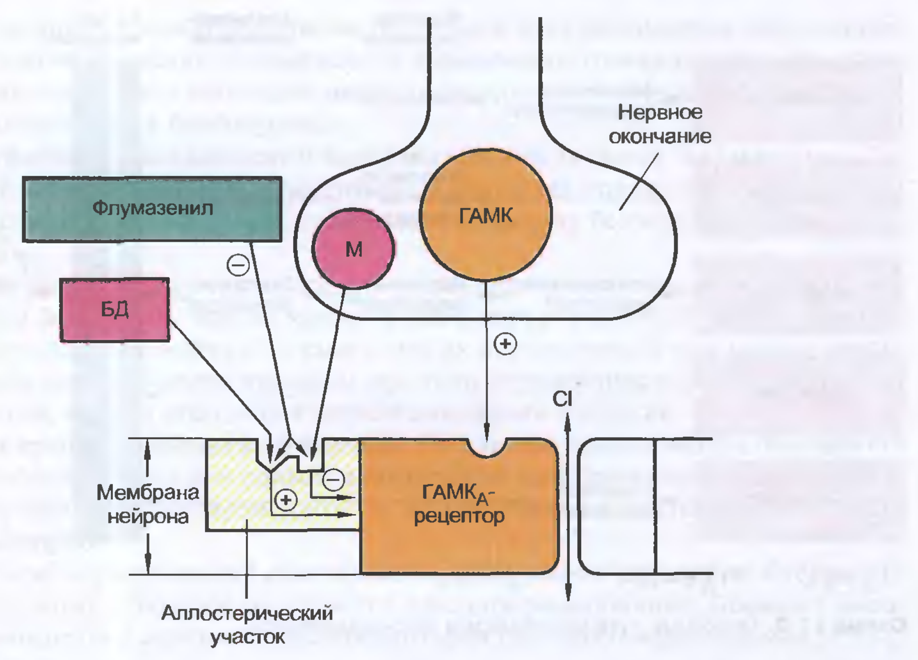


Рис. 11.3. Локализация действия модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов и их антагониста флумазенила.
БД – бензодиазепиновое соединение с ГАМК-миметической активностью; М – эндогенный модулятор (типа DBI: Diazepam binding inhibitor – ингибитор связывания диазепама). Плюс – стимулирующее (активирующее) действие, минус – угнетающее.

препараты иногда обозначают как «дневные анксиолитики (транквилизаторы)». К их числу может быть отнесен мезапам (рудотель).

Бензодиазепины вызывают миорелаксацию, причиной которой являются угнетение спинальных полисинаптических рефлексов и нарушение их супраспинальной регуляции (такие вещества относят к числу *центральных миорелаксантов*). Бензодиазепины обладают противосудорожной активностью. В больших дозах могут вызывать амнезию. Потенцируют угнетающее влияние на ЦНС веществ с наркотическим типом действия. На вегетативную иннервацию они не влияют (м-холиноблокирующие, ганглиоблокирующие и адреноблокирующие свойства у них отсутствуют). Артериальное давление в обычных терапевтических дозах не изменяют.

Являясь липофильными соединениями, бензодиазепины легко проникают через гематоэнцефалический и другие биологические барьеры. Хорошо всасываются из пищеварительного тракта, в основном из двенадцатиперстной кишки. Быстрее всего абсорбируется диазепам, более медленно – нозепам, лоразепам; промежуточное положение занимают альпразолам, мидазолам.

В организме бензодиазепины подвергаются биотрансформации. Некоторые метаболиты обладают выраженным и продолжительным анксиолитическим эффектом (схема 11.2). В качестве примера может быть назван метаболит хлордиазепоксида и диазепама – N-дезметилдиазепам (нордиазепам), снижение содержания которого в плазме на 50% ($t_{1/2}$) происходит в диапазоне 40–200 ч (табл. 11.3).

Большая часть бензодиазепинов и их метаболитов связывается с белками плазмы (70–90%). Кроме того, за счет липофильности значительные количества препаратов депонируются в жировой ткани.

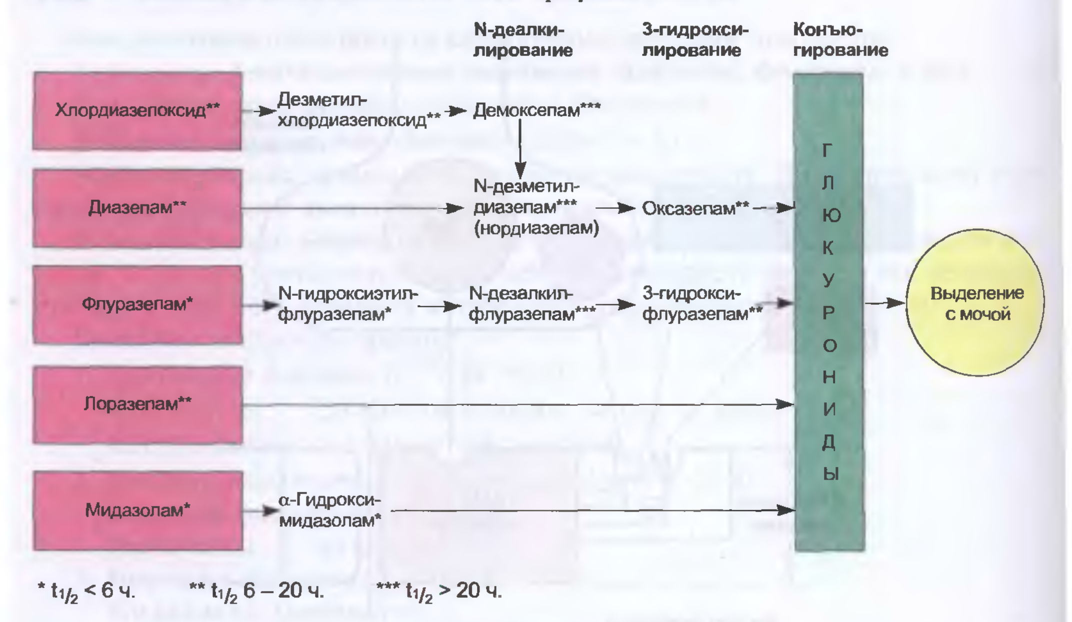


Схема 11.2. Основные пути метаболизма бензодиазепинов.

Таблица 11.3. Фармакокинетика некоторых бензодиазепиновых анксиолитиков

Препарат	Биодоступность при введении внутрь, %	Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Некоторые активные метаболиты (и их $t_{1/2}$, ч)	Общая продолжительность действия, ч
Диазепам	90–100	1–1,5	97–99	Дезметилдиазепам (40–120)	24–48
Флуразепам	*	0,5–1	~97	Дезалкилфлуразепам (47–100)	24–48
Альпразолам	75–100	0,5–3	~70	–	~24
Клоназепам	70–100	1,5–3	~86	–	~24
Лоразепам	90–100	1,2–2,6	~90	–	12–18
Нитразепам	54–98	2–3	~87	–	18–24
Нозепам	⩽100	1–4	~97	–	12–18
Темазепам	⩽100	1–2	~96	–	12–18

* Флуразепам поступает в системную циркуляцию в виде активных метаболитов.

Метаболиты, конъюгаты (глюкурониды) и небольшие количества препаратов в неизмененном виде выводятся в основном почками, частично – кишечником.

Переносятся бензодиазепины хорошо. Тем не менее при их применении могут наблюдаться побочные эффекты: сонливость, замедленные двигательные реакции, нарушение памяти, слабость, диплопия, головная боль, тошнота, нарушение менструального цикла, снижение половой потенции, кожные высыпания. При

длительном приеме бензодиазепинов (порядка 6 мес) развивается привыкание, возможно возникновение лекарственной зависимости (психической и физической). Синдром отмены протекает менее тягостно, чем в случае развития физической зависимости к барбитуратам.

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является **флумазенил**. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков.

Обычно флумазенил используют для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов (например, при их применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении. Есть данные о положительном действии флумазенила при печеночной энцефалопатии, однако это требует более тщательного изучения.

Вводят препарат обычно внутривенно, так как при приеме внутрь бо́льшая его часть метаболизируется при первом прохождении через печеночный барьер. Действует флумазенил кратковременно – 30–60 мин, поэтому при необходимости его вводят повторно.

К *агонистам (частичным) серотониновых рецепторов относится* **буспирон**. По химическому строению он является азаспиродекандионом. Обладает высоким аффинитетом к серотониновым рецепторам головного мозга подтипа $5\text{-}HT_{1A}$.

Химические структуры некоторых анксиолитиков

Производные бензодиазепина

Диазепам

Мезапам

Феназепам

Нозепам

Лоразепам

Производное азаспиродекандиона

Буспирона гидрохлорид

По имеющимся данным, последние относятся к соматодендритным ауторецепторам. Их стимуляция сопровождается аутоингибирующим эффектом, что приводит к снижению активности нейронов ядра шва, уменьшению синтеза и высвобождения серотонина. Кроме того, буспирон связывается с дофаминовыми рецепторами. С бензодиазепиновыми рецепторами не взаимодействует, ГАМК-миметический эффект отсутствует. Обладает достаточно выраженной анксиолитической активностью. Эффект при его применении развивается медленно (в течение 1–2 нед). У препарата отсутствует седативное, снотворное, противосудорожное и мышечно-расслабляющее действие. По имеющимся данным, у буспирона мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость.

Всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо, но бóльшая часть инактивируется в печени (биодоступность соответствует примерно 4%). В значительной степени (95%) буспирон связывается с белками плазмы. Снижение содержания буспирона в плазме крови на 50% происходит в течение 4–8 ч. Интенсивно метаболизируется в печени (более 90%); выделяются метаболиты почками.

Переносится препарат хорошо. Из побочных эффектов иногда отмечаются нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.

К группе *анксиолитиков разного типа действия* относятся препараты, различающиеся как по химическому строению, так и по механизму действия.

Существенно отличается от рассмотренных групп *производное дифенилметана* амизил (бенактизин). Он относится к группе центральных холиноблокаторов. Его седативное действие, очевидно, в определенной степени связано с угнетением м-холинорецепторов ретикулярной формации головного мозга. Об этом свидетельствует способность амизила устранять реакцию активации ЭЭГ, вызванную холиномиметиками. По данным ЭЭГ, амизил оказывает синхронизирующее влияние: возникают высоковольтные медленные колебания.

Амизил усиливает действие веществ наркотического типа и опиоидных анальгетиков. Обладает противосудорожной активностью. Подавляет кашлевой рефлекс.

Для амизила характерно также периферическое м-холиноблокирующее действие (менее выражено, чем влияние на центральные м-холинорецепторы). Вследствие этого он уменьшает спазмы гладких мышц, расширяет зрачки, угнетает секрецию желез. Кроме того, у амизила имеются анестезирующее и противогистаминное свойства.

Из кишечника амизил всасывается хорошо. Действует в течение нескольких часов. Выделяется с мочой.

Побочные эффекты связаны главным образом с его атропиноподобным действием (сухость в полости рта, тахикардия, расширение зрачков и др.). Препарат противопоказан при глаукоме.

К анксиолитикам относятся также триоксазин, оксилидин (бензоклидина гидрохлорид) и ряд других препаратов.

Анксиолитические свойства обнаружены и у β-адреноблокаторов.

Препараты этой группы применяют главным образом при неврозах и неврозоподобных состояниях. Их назначают для премедикации перед проведением хирургических вмешательств. Они широко используются при бессоннице. Бензодиазепины эффективны при эпилептическом статусе (вводят внутривенно), неврологических нарушениях, сопровождающихся гипертонусом скелетных мышц. Пациентам, профессии которых требуют особого внимания и быстрых реакций (например, водителям транспорта), назначать бензодиазепины амбулаторно не следует.

Поиск новых препаратов направлен на создание более избирательно действующих анксиолитиков, влияющих на разные медиаторные системы и по возмож-

ности лишенных побочных эффектов. В этом отношении представляют интерес антагонисты холецистокинина; вещества, влияющие на разные подтипы серотониновых рецепторов и прочие звенья серотонинергической системы; вещества, взаимодействующие с рецепторами возбуждающих аминокислот и др.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Диазепам – *Diazepam*	Внутрь 0,005–0,015 г; внутримышечно 0,01–0,02 г; внутривенно 0,01–0,03 г	Таблетки по 0,005 г; ампулы по 2 мл 0,5% раствора
Феназепам – *Phenazepamum*	Внутрь 0,00025–0,0005 г	Таблетки по 0,0005 и 0,001 г
Нозепам – *Nozepamum*	Внутрь 0,01–0,03 г	Таблетки по 0,01 г
Мезапам – *Mezapamum*	Внутрь 0,005–0,01 г	Таблетки по 0,01 г
Лоразепам – *Lorazepam*	Внутрь 0,00125–0,005 г	Таблетки по 0,0025 г
Буспирон – *Buspirone*	Внутрь 0,005 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г

11.5. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

К седативным средствам относятся соли брома (бромиды), препараты валерианы, препараты пустырника. Все они обладают умеренным успокаивающим эффектом.

Из *солей брома* наиболее часто применяют натрия бромид и калия бромид. Основное их действие связывают с усилением процессов торможения в коре головного мозга. Эффект бромидов зависит от типа нервной системы и ее функционального состояния. В эксперименте показано, что для получения одинакового эффекта животным со слабым типом нервной системы необходимы меньшие дозы, чем при сильном ее типе. Такая же зависимость наблюдается и у людей. Наиболее отчетливо проявляется действие бромидов при неврозах. Бромиды обладают противоэпилептическими свойствами, но значительно уступают по активности другим препаратам, применяемым при эпилепсии.

Из пищеварительного тракта соли брома всасываются хорошо. Распределяются в организме аналогично хлоридам (главным образом экстрацеллюлярно). Выделяются в основном почками в течение длительного времени. Снижение содержания брома в плазме крови на 50% происходит примерно через 12 дней. Следы брома обнаруживаются через 1 мес и более. Помимо почек, выведение бромидов осуществляется также кишечником, потовыми и молочными железами.

Применяют бромиды при неврозах, повышенной раздражительности, бессоннице. Как противоэпилептические средства они используются очень редко (в случае неэффективности основных препаратов или в качестве одного из компонентов при комбинированном лечении).

В связи с медленным выведением из организма бромиды кумулируют и могут быть причиной хронического отравления — *бромизма*. Проявляется это общей заторможенностью, апатией, нарушением памяти; типичны кожные поражения (*acne bromica*). Раздражающее действие бромидов приводит к воспалению слизистых оболочек, что сопровождается кашлем, насморком, конъюнктивитом, диареей.

Лечение бромизма заключается в прекращении приема солей брома и ускорении выведения их из организма. Экскрецию бромидов с мочой можно повысить путем назначения больших количеств натрия хлорида, обильного питья, а также мочегонных средств (салуретиков).

Широко используют в качестве успокаивающих средств *препараты валерианы* (настой, настойка, экстракт). Получают их из корневища и корней валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*), которые содержат эфирное масло (эфир борнеола и изовалериановой кислоты), валериановую кислоту, борнеол, органические кислоты, некоторые алкалоиды, дубильные вещества.

Седативными свойствами обладают также *препараты травы пустырника* (настой, настойка), изготовляемые из пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus*) и пустырника сердечного (*Leonurus cardiaca*). Они содержат эфирное масло, алкалоиды, сапонины, дубильные вещества. По показаниям к применению препараты травы пустырника аналогичны препаратам валерианы.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Натрия бромид – *Natrii bromidum*	Внутрь 0,1–1 г	Порошок; таблетки по 0,5 г; 3% раствор
Настойка валерианы – *Tinctura Valerianae*	Внутрь 20–30 капель	Флаконы по 30 мл
Настойка пустырника – *Tinctura Leonuri*	Внутрь 30–50 капель	Флаконы по 25 мл

11.6. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы[1] повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность. Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении), временно снижают потребность в сне[2].

По химической структуре психостимуляторы относятся к следующим группам.

Фенилалкиламины
Фенамин

Производные пиперидина
Пиридрол Меридил

Производные сиднонимина
Сиднокарб

Метилксантины
Кофеин

Типичным психостимулятором является фенамин (амфетамина сульфат). Он представляет собой фенилалкиламин, т.е. аналогичен по структуре адреналину и норадреналину. К фенамину целиком относится характеристика, данная всей группе психостимулирующих веществ. Механизм возбуждающего действия фенамина объясняют его

[1] Синонимы: психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы, психоэнергизирующие средства.

[2] Средства, взбадривающие утомленный организм, получили название «допинг» (от англ. *to dope* – давать наркотики).

способностью высвобождать из пресинаптических окончаний норадреналин и дофамин. Выделившиеся катехоламины стимулируют соответствующие рецепторы, имеющиеся в ЦНС. Кроме того, фенамин, по-видимому, несколько уменьшает нейрональный захват норадреналина и дофамина.

Возбуждающий эффект фенамина связывают в основном с его стимулирующим влиянием на восходящую активирующую ретикулярную формацию ствола головного мозга. На ЭЭГ это проявляется десинхронизацией биоэлектрической активности. Однако не исключено, что фенамин возбуждает нейроны коры головного мозга и непосредственно. Кроме того, он стимулирует отдельные образования лимбической системы и угнетает неостриатум.

На выработку и осуществление условных рефлексов фенамин в малых дозах оказывает благоприятное влияние, в больших – угнетает их. При этом важное значение имеет тип нервной системы.

Для фенамина характерно его влияние на пищевой центр, расположенный в гипоталамусе, что приводит к подавлению чувства голода (см. главу 15; 15.1).

Фенамин оказывает прямое стимулирующее влияние на центр дыхания, которое проявляется главным образом на фоне его угнетения. В данном случае фенамин выступает в роли аналептика (см. главу 12).

Фенамин действует не только на ЦНС, но и на периферическую иннервацию. Он оказывает опосредованное стимулирующее влияние на α- и β-адренорецепторы. Как уже отмечалось, фенамин относится к симпатомиметикам (вызывает высвобождение норадреналина из варикозных утолщений адренергических волокон). Он оказывает и прямое воздействие на адренорецепторы, но это имеет второстепенное значение. Симпато- и адреномиметические свойства фенамина проявляются в основном в повышении артериального давления. В этом отношении фенамин уступает по активности адреналину в 100–150 раз, но его прессорный эффект значительно более продолжителен. Влияние на другие гладкомышечные органы аналогично адреналину, но выражено в небольшой степени.

Из пищеварительного тракта препарат всасывается хорошо. Быстро проникает через гематоэнцефалический барьер.

При длительном применении фенамин кумулирует, развиваются привыкание к нему и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Применяют фенамин главным образом при невротических субдепрессиях, а также при нарколепсии и аналогичных состояниях, сопровождающихся сонливостью. Кроме того, иногда его используют для повышения работоспособности при утомлении[1]. В этом случае следует учитывать, что стимулирующий эффект фенамина сопровождается большой затратой энергетических ресурсов организма, поэтому последующий полноценный отдых для восстановления сил абсолютно необходим.

Фенамин иногда назначают в качестве аналептика при отравлении веществами наркотического типа действия. Для снижения аппетита применять фенамин нецелесообразно, так как он вызывает возбуждение, повышает артериальное давление и является потенциально опасным препаратом в отношении развития лекарственной зависимости[2].

При передозировке отмечаются возбуждение, беспокойство, бессонница, тахикардия, иногда нарушение ритма сердечных сокращений. Фенамин противопоказан при атеросклерозе, гипертонической болезни, бессоннице, в старческом возрасте.

В настоящее время фенамин применяют редко (в связи с его способностью вызывать лекарственную зависимость).

Аналогичны фенамину по влиянию на ЦНС производные пиперидина **пиридрол** (пипрадол) и **меридил** (метилфенидата гидрохлорид, центедрин). По стимулирующей активности пиридрол не уступает фенамину. Меридил действует менее сильно. Несомненным

---

[1] У 10–15% людей фенамин вызывает угнетение психомоторной активности, поэтому сначала надо проверить реакцию на него (вводят половину обычной дозы).

[2] В связи с отмеченными отрицательными свойствами фенамина в нашей стране он снят с производства.

Химические структуры некоторых психостимулирующих средств

Производное фенилалкиламина

Производное пиперидина

$$\left[C_6H_5-CH_2-CH(CH_3)-NH_2 \right]_2 \cdot H_2SO_4$$

Фенамин

$$C_6H_5-CH(COOCH_3)-C_5H_9NH \cdot HCl$$

Меридил

Производное метилксантина

$\cdot H_2O$

Кофеин

Производное сиднонимина

Сиднокарб

преимуществом пиридрола и меридила является отсутствие у них нежелательных периферических адреномиметических эффектов. В частности, в отличие от фенамина они практически не влияют на сердечно-сосудистую систему.

Активным психостимулирующим средством является также сиднокарб (мезокарб). По химической структуре он относится к группе сиднониминов. Психостимулирующий эффект сиднокарба развивается постепенно и сохраняется длительное время. Эйфории и двигательного возбуждения при этом не наблюдается. Механизм психостимулирующего действия, очевидно, связан с активацией норадренергической системы. По сравнению с фенамином у сиднокарба отсутствует выраженный периферический симпатомиметический эффект. Это проявляется в относительно стабильной гемодинамике. Сиднокарб переносится хорошо. При передозировке возможны возбуждение, беспокойство, бессонница, небольшое повышение артериального давления. В вечерние часы сиднокарб принимать не следует, так как это может нарушить сон.

К группе психостимуляторов относится также кофеин (соединение из группы метилксантинов). Это алкалоид, содержащийся в листьях чая (*Thea sinensis*), а также в семенах кофе (*Coffea arabica*), какао (*Theobroma cacao*), колы (*Cola acuminata*), в других растениях. У кофеина сочетаются психостимулирующие и аналептические[1] свойства. Особенно выражено у него прямое возбуждающее влияние на кору головного мозга. Кофеин стимулирует психическую деятельность, повышает

[1] Значение термина см. в главе 12.

умственную и физическую работоспособность, двигательную активность, укорачивает время реакций. После его приема появляется бодрость, временно устраняются или уменьшаются утомление, сонливость.

Влияние на высшую нервную деятельность в значительной степени зависит от дозы кофеина и типа нервной системы. В малых дозах у кофеина преобладает стимулирующее действие, в больших – угнетающее. При этом следует учитывать, что для слабого типа нервной системы эффект возбуждения достигается введением небольших доз кофеина, тогда как для сильного типа требуются существенно бóльшие дозы.

Аналептическая активность связана с влиянием кофеина на центры продолговатого мозга. Он оказывает прямое стимулирующее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры. Возникают учащение и углубление дыхания, что особенно отчетливо проявляется при угнетении центра дыхания. Кроме того, кофеин возбуждает центры блуждающих нервов. На спинной мозг препарат действует только в больших дозах. За счет облегчения межнейронной передачи возбуждения он усиливает спинномозговые рефлексы.

Значительное место в фармакодинамике кофеина занимает его влияние на сердечно-сосудистую систему. Оно складывается из периферических и центральных эффектов. Так, кофеин оказывает прямое стимулирующее влияние на миокард. Однако одновременно возбуждаются центры блуждающих нервов, поэтому конечный эффект зависит от преобладания того или иного влияния. Обычно изменения в деятельности сердца (если они вообще возникают) невелики. В больших дозах кофеин вызывает тахикардию (т.е. преобладает его периферическое действие), иногда аритмии.

Центральный и периферический компоненты в действии кофеина имеются и в отношении сосудистого тонуса. Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин повышает тонус сосудов, а при непосредственном влиянии на гладкие мышцы сосудов снижает их тонус.

Кофеин оказывает неоднозначное влияние на разные сосудистые области. Так, коронарные сосуды чаще всего расширяются (особенно если сердечный выброс увеличен). Вместе с тем мозговые сосуды несколько тонизируются. Последнее, по-видимому, объясняет благоприятное влияние кофеина при мигрени. На другие гладкомышечные органы (бронхи, желчные пути) кофеин оказывает умеренное миотропное спазмолитическое действие, на скелетные мышцы – стимулирующее (центральное и прямое).

Еще более сложно изменяется артериальное давление, так как оно зависит от кардиотропных и сосудистых эффектов кофеина. Обычно, если исходное артериальное давление нормальное, кофеин не изменяет или очень незначительно повышает его. Если препарат введен на фоне гипотензии, артериальное давление повышается (нормализуется).

Кофеин повышает основной обмен. Увеличивает гликогенолиз, вызывая гипергликемию. Повышает липолиз (содержание свободных жирных кислот в плазме увеличивается). В больших дозах вызывает высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников.

Наблюдаемые при применении кофеина центральные эффекты, влияние на гладкие и поперечнополосатые мышцы, изменение обмена веществ ряд авторов связывают с накоплением цАМФ. Происходит это, по-видимому, частично в результате угнетения фосфодиэстеразы и нарушения в связи с этим процесса распада цАМФ. В большей степени кофеин ингибирует фосфодиэстеразу мозга и сердца, однако это проявляется только при очень высоких его концентрациях,

превышающих терапевтические. За последние годы накопились данные, подтверждающие, что более важным компонентом действия метилксантинов (кофеина, теофиллина) является их антагонизм с аденозином. Важно отметить, что это наблюдается при терапевтических концентрациях метилксантинов. В пользу такой точки зрения свидетельствует и то, что метилксантины и аденозин вызывают противоположно направленные эффекты (табл. 11.4). Кроме того, было показано, что отмеченные эффекты аденозина устраняются метилксантинами, которые блокируют аденозиновые A_1- и A_2-рецепторы (являются конкурентными антагонистами аденозина).

Таблица 11.4. Эффекты метилксантинов (кофеин, теофиллин) и аденозина

Направленность действия	Метилксантины	Аденозин
Центральная нервная система	Возбуждение	Угнетение
Высвобождение катехоламинов	Повышается	Понижается
Частота и сила сердечных сокращений	Увеличиваются	Уменьшаются
Почечный кровоток и выделение ренина	Увеличиваются	Уменьшаются
Высвобождение гистамина из тучных клеток	Уменьшается	Увеличивается
Липолиз в жировой ткани	Повышается	Понижается

Под влиянием кофеина повышается секреция желез желудка, и это может быть использовано с диагностической целью. Применение кофеина при патологии желудка (гастрит, язвенная болезнь, опухоли) помогает отдифференцировать функциональные нарушения от органических.

В небольшой степени кофеин повышает диурез, что связано с угнетением процесса реабсорбции в проксимальных и дистальных почечных канальцах ионов натрия и воды. Кроме того, кофеин расширяет сосуды почек и увеличивает фильтрацию в почечных клубочках.

Кофеин и особенно его водорастворимые соли хорошо всасываются из кишечника (в том числе из толстой кишки). Основная его часть подвергается биотрансформации (деметилируется, окисляется). Около 10% кофеина выделяется почками в неизмененном виде.

При длительном применении кофеина развивается маловыраженное привыкание. Возможно возникновение психической зависимости (*теизм*).

Применяют кофеин для стимуляции психической деятельности, при утомлении, мигрени, гипотензии. Он входит в состав многих комбинированных препаратов в сочетании с ненаркотическими анальгетиками (таблетки «Цитрамон-П» и др.) и алкалоидами спорыньи (таблетки «Кофетамин»).

Побочные эффекты проявляются в виде тошноты, рвоты, беспокойства, возбуждения, бессонницы, тахикардии, сердечных аритмий.

Кофеин противопоказан при выраженной артериальной гипертензии, атеросклерозе, нарушении сна, глаукоме.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Меридил – *Meridilum*	Внутрь 001–0,015 г	Таблетки по 0,01 г
Сиднокарб – *Sydnocarbum*	Внутрь 0,05–0,25 г	Таблетки по 0,005; 0,01 и 0,025 г
Кофеин – *Coffeinum*	Внутрь 0,05–0,1 г	Порошок

Продолжение табл.

1	2	3
Кофеин-бензоат натрия — *Coffeinum-natrii benzoas*	Внутрь и под кожу 0,1—0,2 г	Порошок; таблетки по 0,1 и 0,2 г; ампулы по 1 и 2 мл и шприц-тюбики по 1 мл 10% и 20% раствора

11.7. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА[1]

К этой группе относят вещества, которые активируют высшие интегративные функции головного мозга. Основным проявлением действия ноотропов служит их способность оказывать благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении. Применяют ноотропные средства с целью восстановления указанных функций, при их недостаточности, возникшей в результате дегенеративных поражений головного мозга, гипоксии, травмы головного мозга, инсульта, интоксикации, при неврологическом дефиците у умственно отсталых детей, при болезни Альцгеймера и т.д. Многие ноотропные средства обладают выраженной противогипоксической активностью.

На высшую нервную деятельность здоровых животных и психику здорового человека эти препараты не влияют. Так, в норме они не изменяют многие поведенческие реакции, условные рефлексы, биоэлектрическую активность головного мозга, двигательную активность.

В основе фармакотерапевтического действия ноотропов при патологии лежит благоприятное влияние на обменные (энергетические) процессы мозга[2] (усиление синтеза макроэргических фосфатов, белков, активация ряда ферментов, стабилизация поврежденных мембран нейронов). Некоторые ноотропные средства, применяемые в практической медицине, имитируют метаболические эффекты ГАМК.

Ноотропные средства оказывают лечебный эффект при умственной недостаточности только при длительном применении, т.е. имеют значительный латентный период действия. Эти препараты в ряде случаев применяют в сочетании с другими психотропными средствами (при лечении психически больных).

Большинство известных ноотропных средств обладают также антигипоксической и некоторой противосудорожной активностью.

К группе ноотропных средств относятся пирацетам, аминалон, пантогам, пиридитол и др. Наиболее широкое распространение получил пирацетам.

Пирацетам (ноотропил) является циклическим производным ГАМК. Он оказывает благоприятное стимулирующее влияние на умственную деятельность (мышление, обучение, память) при ее недостаточности. Важным свойством пирацетама является его антигипоксический эффект. Устойчивость тканей мозга к гипоксии при этом возрастает. Кроме того, пирацетам оказывает умеренное противосудорожное действие, препятствуя распространению судорожной активности.

Пирацетам легко проникает через тканевые барьеры. Быстро всасывается из кишечника, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

---

[1] От греч. *noos* — душа, мысль, *tropos* — направление. Ноотропы называют также «усилителями когнитивных функций» (cognitive enhancers; от англ. cognitive — познавательный, enhance — усиливать).

[2] Эту группу препаратов называют также психометаболическими стимуляторами (в отличие от психомоторных стимуляторов типа фенамина, влияющих на медиаторные процессы).

Из организма выделяется в основном почками, преимущественно в неизмененном виде.

Применяют пирацетам при умственной недостаточности, связанной с хроническими сосудистыми и дегенеративными поражениями головного мозга (при слабоумии, связанном со старческим возрастом, атеросклерозом, алкоголизмом, травмой черепа и т.п.), у умственно отсталых детей.

Вводится пирацетам внутрь и парентерально от одного до нескольких месяцев.

Из побочных эффектов иногда отмечаются диспепсические расстройства, нарушения сна.

Аминалон (гаммалон, ганеврин) является препаратом ГАМК, образующейся в ЦНС. ГАМК выполняет функцию тормозного медиатора, а также играет важную роль в обменных процессах нервной ткани. Последнее проявляется в стимуляции тканевого дыхания (ГАМК выступает в качестве субстрата дыхания или активирует ферменты цикла Кребса). Метаболическая активность ГАМК и лежит в основе ее психотропного действия. Через гематоэнцефалический барьер препарат проходит плохо. Однако при органических поражениях мозга проницаемость аминалона через гематоэнцефалический барьер возрастает.

Важными свойствами аминалона являются его способность повышать мозговой кровоток и напряжение кислорода в тканях мозга, а также умеренная антигипоксическая активность. Кроме того, аминалон обладает небольшой противосудорожной активностью, которая, очевидно, связана с нормализацией содержания ГАМК в тканях мозга и особенно в эпилептогенных очагах.

Аминалон вызывает небольшое снижение артериального давления с некоторой брадикардией. Гипотензивный эффект наиболее выражен на фоне гипертензии.

При высоком содержании сахара в крови наблюдается гипогликемический эффект. Напротив, при нормальном его уровне аминалон нередко приводит к умеренной гипергликемии (связана с гликогенолизом).

Применяется аналогично пирацетаму в основном при умственной недостаточности, обусловленной нарушением мозгового кровообращения (при атеросклерозе, после инсульта, травмы черепа и т.д.), при алкогольном слабоумии и у умственно отсталых детей. Иногда аминалон используют в комплексной терапии эпилепсии. Гипотензивное действие препарата может использоваться при лечении больных артериальной гипертензией.

Действие препарата развивается постепенно. Курс лечения продолжается несколько месяцев. Вводят аминалон внутрь и внутривенно.

Он хорошо переносится. При длительном применении возможны диспепсические расстройства, нарушения сна, иногда колебания артериального давления.

Фенильное производное ГАМК – препарат фенибут – обладает компонентами ноотропной и анксиолитической активности.

К группе ноотропов относят также производные ряда витаминных препаратов: пантогам (кальция гомопантотенат) и пиридитол (энцефабол, пиритинол). У пантогама остаток ГАМК включен в структуру пантотеновой кислоты. Пиридитол состоит из остатков 2 молекул пиридоксина (витамин B_6), соединенных дисульфидным мостиком. Оба препарата оказывают благоприятное влияние на метаболические процессы головного мозга и имеют антигипоксические свойства. К этой же группе можно отнести пикамилон, сочетающий в своей структуре ГАМК и никотиновую кислоту. Обладает ноотропной активностью, улучшает мозговое кровообращение.

В настоящее время проводится широкий поиск ноотропных средств с разными механизмами действия (влияющих на системы ряда медиаторов/модуляторов и соответствующих рецепторов, на функцию ионных каналов и ионные токи, на тканевое дыхание, на синтез белков и их фосфорилирование и др.).

Препарат

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Пирацетам – *Pyracetam*	Внутрь, внутримышечно и внутривенно 0,4–1,2 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2 г; капсулы по 0,4 г; ампулы по 5 мл 20% раствора

Глава 12
АНАЛЕПТИКИ

Аналептики являются стимуляторами ЦНС общего действия. Они либо усиливают процесс возбуждения, облегчая межнейронную (синаптическую) передачу нервных импульсов, либо подавляют тормозные механизмы. Действуют аналептики практически на всех уровнях ЦНС, однако каждый из препаратов характеризуется более выраженной тропностью в отношении определенных отделов ЦНС. Так, одни вещества оказывают преимущественное влияние на центры продолговатого мозга (коразол, бемегрид, кордиамин), другие – на спинной мозг (стрихнин[1]). У кофеина, который может рассматриваться и в группе аналептиков, преобладает психостимулирующий эффект, связанный с его влиянием на кору головного мозга.

Увеличение дозы аналептиков приводит к генерализации процессов возбуждения, сопровождающейся повышением рефлекторной возбудимости. В токсических дозах аналептики вызывают судороги, поэтому их иногда называют судорожными ядами. Возникают судороги под влиянием большинства аналептиков в результате облегчения межнейронной передачи нервных импульсов, укорочения цикла восстановления потенциалов, иррадиации возбуждения, пролонгирования следовых реакций (например, импульсного последействия). Вместе с тем имеются аналептики, стимулирующий и судорожный эффекты которых обусловлены угнетением тормозных процессов. Так, пикротоксин блокирует хлорные каналы, ассоциированные с ГАМК$_А$-рецепторами. Таким путем устраняется постсинаптический тормозной эффект ГАМК. Стрихнин же ослабляет постсинаптическое торможение, медиатором которого является глицин (за счет блока глициновых рецепторов). На тормозной эффект ГАМК стрихнин не влияет.

Судороги, связанные с возбуждением преимущественно головного мозга, носят клонический характер (они типичны для действия камфоры, бемегрида, кордиамина), а при воздействии на спинной мозг – тетанический характер (например, при отравлении стрихнином). В высоких дозах вещества, влияющие преимущественно на головной мозг, могут вызывать клонико-тонические судороги.

Наиболее распространенные в практике аналептики относятся к следующим классам соединений (см. структуры).

---

[1] Стрихнин (алкалоид, получаемый из семян чилибухи – *Strychnos nux vomica*) в настоящее время почти не применяется, так как он обладает небольшой терапевтической широтой. Иногда препараты стрихнина назначают при парезах и параличах, а также при функциональных нарушениях зрения (стимулирует зрительные центры коры большого мозга, а также сетчатку).

Алкилированные амиды кислот
Кордиамин (никетамид, корамин)

Бициклические кетоны
Камфора[1]

Глютаримиды
Бемегрид (мегимид)

Наибольший интерес представляет стимулирующее влияние аналептиков[2] на жизненно важные центры продолговатого мозга – дыхательный и сосудодвигательный, что особенно отчетливо проявляется при их угнетении.

Аналептики повышают возбудимость центра дыхания. Соответственно увеличивается его чувствительность к гуморальным раздражителям (CO_2) и нервным стимулам. Ряд препаратов (бемегрид, камфора) оказывают только прямое стимулирующее влияние на центр дыхания. У некоторых аналептиков центральное действие дополняется рефлекторным (с хеморецепторов синокаротидной зоны). К таким веществам относится кордиамин (а также углекислота). Денервация каротидных клубочков уменьшает его активирующее влияние на дыхание. Возбуждение аналептиками дыхательного центра приводит к повышению частоты и амплитуды дыхания.

Аналептики возбуждают не только дыхательный, но и сосудодвигательный центр. Они приводят к увеличению общего периферического сопротивления сосудов и повышению артериального давления. Кровообращение в целом улучшается. Проявляется это главным образом при пониженном артериальном давлении. Прямого влияния на сердце аналептики, за исключением камфоры и кофеина, не оказывают. Камфора, по имеющимся экспериментальным данным, действует

Химические структуры некоторых аналептиков

Синтетические средства

Бемегрид

Кордиамин

Средство растительного происхождгтя

Камфора

[1] Естественную правовращающую камфору добывают из камфорного лавра (*Cinnamonum camphora Sieb*) или из камфорного базилика (*Ocimum menthifolium Hochst*). Кроме того, из пихтового масла или из скипидара получают синтетическую левовращающую камфору.

[2] От греч. *analambano* – поднимать, укреплять, выздоравливать.

на сердце стимулирующим образом, усиливая эффекты возбуждения адренергической иннервации (о кофеине см. главу 11; 11.6).

Следует учитывать, что диапазон между дозами аналептиков (бемегрида, кордиамина, камфоры), необходимыми для стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров, и дозами, в которых они вызывают судороги, незначителен.

По аналептической активности препараты можно расположить в следующий ряд: бемегрид > кордиамин > камфора.

Аналептики являются функциональными антагонистами веществ наркотического типа и могут способствовать выведению из состояния наркоза (так называемое «пробуждающее действие» аналептиков). Однако этот эффект наблюдается при введении аналептиков в значительных дозах, в которых они могут вызывать судороги. В связи с этим «пробуждающее действие» аналептиков при отравлениях веществами наркотического типа действия практического значения не имеет. В этом случае их применение определяется только аналептическим действием, связанным с возбуждением центров продолговатого мозга. Вместе с тем стимуляторы ЦНС могут быть использованы для ускорения восстановления психомоторных реакций в посленаркозном периоде (аналептик при этом вводят на «выходе» из наркоза).

Бемегрид и кордиамин хорошо всасываются при разных путях введения. Камфора из масляных растворов всасывается медленно.

Для аналептического действия препараты обычно вводят парентерально. Выделяются аналептики и продукты их превращения почками.

Применяют аналептики при легких степенях отравления средствами для наркоза, снотворными наркотического типа[1], спиртом этиловым, а также при нарушениях внешнего дыхания другой этиологии, например при асфиксии новорожденных. Кордиамин и камфору используют также при сердечно-сосудистой недостаточности, хотя их эффективность при этой патологии признается не всеми[2].

К стимуляторам ЦНС относятся также коразол, секуринин, барвинкана гидрохлорид. Своеобразной фармакодинамикой обладает стимулятор дыхания этимизол (см. главу 13; 13.1).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Бемегрид — *Bemegridum*	Внутривенно 0,01—0,05 г	Ампулы по 10 мл 0,5% раствора
Кордиамин — *Cordiaminum*	Внутрь 30—40 капель; под кожу, внутривенно и внутримышечно 1 мл	Флаконы по 15 мл (для приема внутрь); ампулы по 1 и 2 мл; шприц-тюбики по 1 мл
Камфора — *Camphora*	Под кожу 0,2—1 г	Ампулы по 1 и 2 мл 20% раствора в масле

[1] При тяжелых отравлениях средствами для наркоза, снотворыми средствами наркотического типа аналептики противопоказаны.

[2] Камфора оказывает местное раздражающее, слабое анестезирующее и некоторое антисептическое действие. В связи с этим она используется для втираний при воспалительных процессах.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ (главы 13–19)

Глава 13

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В этот раздел включены следующие группы:
- стимуляторы дыхания;
- противокашлевые средства;
- отхаркивающие средства;
- средства, применяемые при бронхоспазмах;
- средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности.

13.1. СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

По основной направленности действия стимуляторы дыхания подразделяются на следующие группы (рис. 13.1):

1. *Средства, непосредственно активирующие центр дыхания,* – бемегрид, кофеин, этимизол.

2. *Средства, стимулирующие дыхание рефлекторно,* – цититон, лобелина гидрохлорид.

3. *Средства смешанного типа действия* (1+2) – кордиамин, углекислота.

К средствам, оказывающим прямое возбуждающее влияние на центр дыхания, относятся психостимулирующее средство и аналептик кофеин (см. главу 11; 11.6), аналептик бемегрид (см. главу 12) и препарат этимизол[1]. Последний занимает особое положение среди центрально действующих стимуляторов дыхания. Он активирует подкорковые образования головного мозга и центры продолговатого мозга. Однако от типичных аналептиков этимизол отличается угнетающим влиянием на кору головного мозга, поэтому в практической медицине его используют не только как стимулятор дыхания, но также в психиатрии в качестве успокаивающего средства при состояниях тревоги. Вводят препарат внутрь и парентерально.

Рефлекторно действующими стимуляторами дыхания являются н-холиномиметики цититон и лобелина гидрохлорид (см. главу 3; 3.4). Механизм их действия заключается в том, что они возбуждают н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда афферентные импульсы поступают в продолговатый мозг, и повышают активность дыхательного центра. Указанные н-холиномиметики действуют кратковременно (в течение нескольких минут). Вводить их следует только внутривенно.

У средств смешанного типа действия центральный эффект дополняется стимулирующим влиянием на хеморецепторы каротидного клубочка. К таким препаратам относятся аналептик кордиамин (см. главу 12) и углекислота. Как известно, последняя является физиологическим стимулятором дыхания.

В медицинской практике применяют сочетание 5–7% CO_2 и 93–95% O_2. Такая смесь получила название карбоген. При ингаляции карбогена здоровым

---

[1] Производное диамида имидазолдикарбоновой кислоты (см. структуру).

Химические структуры некоторых средств, влияющих на функции оргвнов дыхания

Стимулятор дыхания[1] *Бронхолитичаские средства*

Этимизол

Сальбутамол

Эуфиллин

Противокашлевые средства

Кодеина фосфат

Этилморфина гидрохлорид

Либексин

[1]См. структуры кофеина в гл. 11.6, а лобелина и цитизина в разделе 3.4.1.

человеком объем дыхания увеличивается в 5–8 раз. Возбуждение дыхания происходит главным образом благодаря снижению в центре дыхания уровня pH и накоплению ионов H^+. Считают, что ионы водорода стимулируют клетки дыхательного центра не непосредственно, а через специальные хеморецепторные образования, расположенные в продолговатом мозге вблизи центра дыхания. Определенное значение в действии CO_2 на дыхание имеют и рефлексы с синокаротидной зоны. Стимулирующее действие CO_2 на дыхание развивается в течение первых 5–6 мин. При этом улучшается и общее кровообращение. Имеются данные о том, что CO_2 увеличивает мозговой кровоток.

Применяют стимуляторы дыхания при легких отравлениях опиоидными анальгетиками, окисью углерода, при асфиксии новорожденных, для восстановления

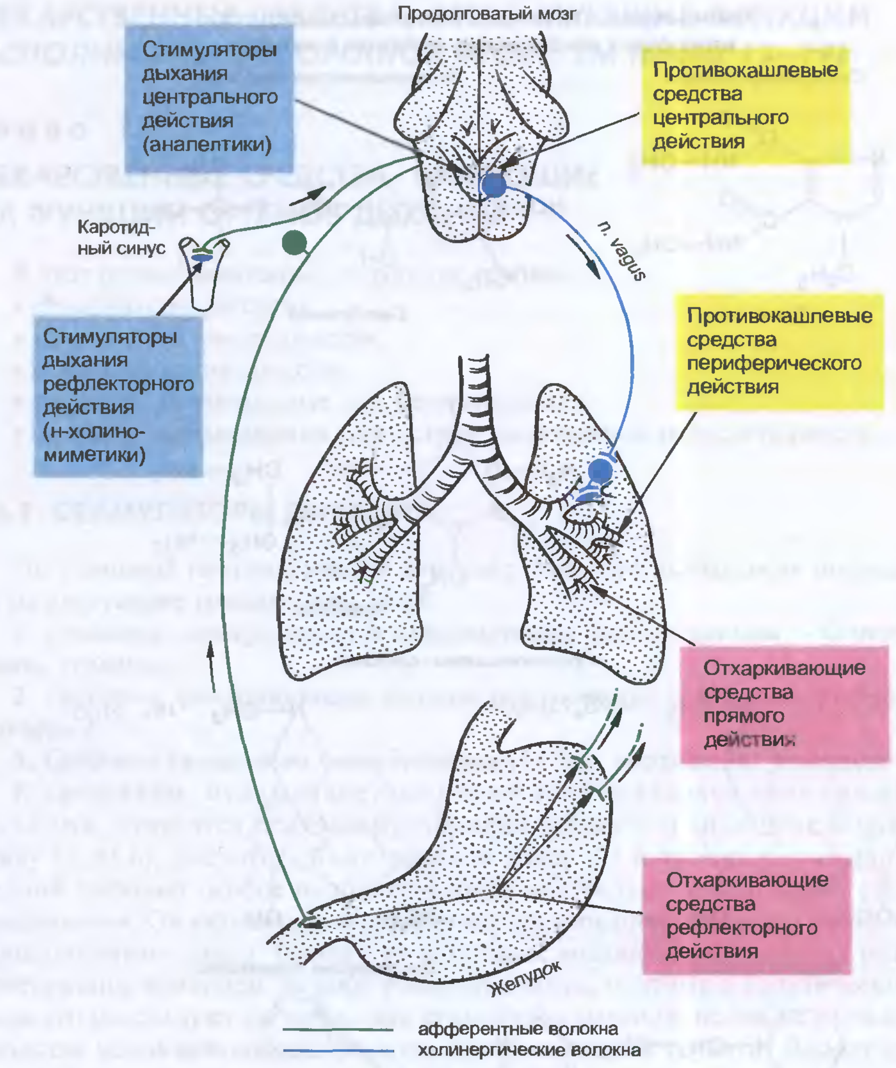


Рис. 13.1. Основная направленность действия веществ, влияющих на функции органов дыхания.

необходимого уровня легочной вентиляции в посленаркозном периоде и т.д. В целом стимуляторы дыхания используют редко. При гипоксических состояниях обычно предпочитают прибегать к вспомогательному или искусственному дыханию.

13.2. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Выделяют две группы противокашлевых средств (см. рис. 13.1).

1. Средства центрального действия.
   А. *Опиоидные (наркотические) препараты:* кодеин, этилморфина гидрохлорид.
   Б. *Неопиоидные (ненаркотические) препараты:* глауцина гидрохлорид, тусупрекс.
2. Средства периферического действия: либексин.

Наиболее широкое распространение в практической медицине получили препараты центрального действия, угнетающие центральные звенья кашлевого рефлекса, локализованные в продолговатом мозге. К этой группе относятся хорошо известный кодеин, а также этилморфина гидрохлорид.

Кодеин[1] (метилморфин) является алкалоидом опия фенантренового ряда (группа морфина; см. главу 8; 8.1). Относится к агонистам опиоидных рецепторов. Обладает выраженной противокашлевой активностью. Кроме того, он оказывает слабое болеутоляющее действие. В терапевтических дозах кодеин не угнетает дыхательный центр или это влияние выражено в незначительной степени. При систематическом использовании препарата возможен такой побочный эффект, как запор. Длительное применение кодеина сопровождается развитием привыкания и в некоторых случаях лекарственной зависимости (психической и физической).

В качестве препаратов выпускают кодеин (основание) и кодеина фосфат. Кроме того, кодеин входит в состав ряда комбинированных препаратов: микстуры Бехтерева (содержит настой травы горицвета, натрия бромид и кодеин), таблеток «Кодтерпин» (кодеин с отхаркивающими средствами — натрия гидрокарбонатом и терпингидратом) и др.

К этой группе веществ относится также этилморфина гидрохлорид (дионин), получаемый синтетическим путем из морфина. Является агонистом опиоидных рецепторов. По влиянию на кашлевой центр этилморфина гидрохлорид аналогичен кодеину, но несколько более активен[2].

Сильным противокашлевым эффектом обладают опиоидные анальгетики (морфина гидрохлорид и др.). Однако они вызывают угнетение центра дыхания. Кроме того, эти препараты более опасны в отношении развития лекарственной зависимости. Поэтому их можно использовать лишь эпизодически при неэффективности кодеина и других противокашлевых веществ.

Создан ряд препаратов, более избирательно угнетающих кашлевой центр и не вызывающих лекарственной зависимости. Их называют ***неопиоидными (ненаркотическими) противокашлевыми средствами.*** К ним относятся глауцина гидрохлорид (глаувент), окселадина цитрат (тусупрекс). Глауцин является алкалоидом растительного происхождения, тусупрекс получен синтетическим путем. Переносятся препараты хорошо. Глауцин может вызывать головокружение, тошноту.

К противокашлевым средствам периферического действия относится либексин. Механизм его действия связывают с анестезирующим влиянием на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, а также с некоторыми бронхолитическими свойствами. На ЦНС он не влияет. Лекарственная зависимость к либексину не развивается. Таким образом, и либексин относится к неопиоидным (ненаркотическим) противокашлевым средствам.

При сухости слизистой оболочки бронхов, вязком и густом секрете бронхиальных желез уменьшить кашель можно путем увеличения секреции желез слизистой оболочки бронхов, а также разжижением секрета. С этой целью назначают отхаркивающие средства, в том числе ингаляции аэрозолей щелочных жидкостей[3].

13.3. ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Эта группа веществ предназначена для облегчения отделения слизи (мокроты), продуцируемой бронхиальными железами. Имеются две разновидности отхаркивающих средств (см. рис. 13.1): 1) ***рефлекторного действия***, 2) ***прямого действия.***

---

[1] От греч. *kodeia* — маковая головка.

[2] Этилморфина гидрохлорид оказывает также раздражающее действие, которое сменяется анестезией. Благодаря этим эффектам он иногда применяется в офтальмологии при лечении кератита и ряда других заболеваний глаз.

[3] Кроме того, при некоторых видах хронического кашля положительный эффект могут давать препараты седативного действия.

Рефлекторно действуют препараты ипекакуаны и препараты термопсиса (настои, экстракты). Содержащиеся в них алкалоиды (а в термопсисе и сапонины) при введении внутрь вызывают раздражение рецепторов желудка. При этом рефлекторно увеличивается секреция бронхиальных желез, повышается активность мерцательного эпителия, усиливаются сокращения мышц бронхов. Мокрота становится более обильной, менее вязкой, и отделение ее с кашлем облегчается.

В высоких дозах отмеченные препараты рефлекторно вызывают рвоту, однако для этих целей они не используются.

К отхаркивающим средствам *прямого действия* относятся препараты, разжижающие секрет (*муколитические*[1] *средства*).

Активным муколитическим средством является ацетилцистеин (бронхолизин, мукосольвин). Эффект связан с наличием в молекуле свободных сульфгидрильных групп, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов, что вызывает деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. Разжижение и увеличение объема мокроты облегчают ее отделение. Применяют ацетилцистеин ингаляционно, иногда парентерально. Созданы также пролонгированные препараты для приема внутрь (АЦЦ-100, АЦЦ-200, АЦЦ-лонг). Из кишечника ацетилцистеин всасывается полностью, но биодоступность у него низкая (примерно 10%), так как бóльшая часть препарата метаболизируется в печени при первом прохождении через нее. Сходным по строению и действию препаратом является карбоцистеин (бронхокод, мукодин).

К эффективным муколитическим и отхаркивающим средствам относятся амброксол (амбробене) и бромгексин, имеющие сходное химическое строение. Муколитическое действие препаратов обусловлено деполимеризацией мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты, что приводит к ее разжижению. Считают также, что фармакотерапевтический эффект обоих препаратов связан со стимуляцией продукции эндогенного поверхностно-активного вещества (сурфактанта), образующегося в альвеолярных клетках. При этом нормализуется секреция бронхиальных желез, улучшаются реологические свойства мокроты, уменьшается ее вязкость, облегчается выделение мокроты из бронхов. Эффект развивается через 30 мин и сохраняется 10–12 ч. Вводят препараты внутрь. Из побочных эффектов иногда отмечаются тошнота, рвота, аллергические реакции.

К этой группе относятся также препараты протеолитических ферментов – трипсин кристаллический, химотрипсин кристаллический, дезоксирибонуклеаза (ДНКаза). Препарат рекомбинантной α-ДНКазы выпускается под названием пульмозим. Применяется в качестве муколитика при муковисцидозе. Вводят ингаляционно. Применяют также препараты, оказывающие прямое действие на железы слизистой оболочки бронхов и усиливающие их секрецию, например калия йодид.

Натрия гидрокарбонат также разжижает мокроту, а возможно, и несколько повышает бронхиальную секрецию. Калия йодид и натрия гидрокарбонат назначают внутрь и ингаляционно (в аэрозоле), растворы трипсина кристаллического, химотрипсина кристаллического, ДНКазы – ингаляционно (в аэрозоле).

К отхаркивающим средствам относятся и препараты корня алтея, корня истода, корня солодки, терпингидрат, натрия бензоат.

13.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХОСПАЗМАХ

В обычных условиях тонус мышц бронхов поддерживается за счет холинергических нервов, возбуждение которых приводит к бронхоспастическому эффекту. Симпатическая иннервация бронхов отсутствует. Однако в бронхах имеются неиннервируемые β_2-адренорецепторы, на которые действует циркулирующий адреналин и вводимые извне адренотропные вещества. Стимуляция β_2-адренорецепторов сопровождается бронходилатирующим эффектом.

В процессе развития бронхоспастических состояний, и в том числе бронхиальной астмы, возникает гиперреактивность бронхов к действию разнообразных стимулов, провоцирующих бронхоспазм. К их числу относятся аллергены, инфекция, химические вещества, вдыхание холодного воздуха, стресс и др.

В формировании воспалительной реакции, лежащей в основе гиперреактивности бронхов, большую роль играют так называемые медиаторы воспаления. Они образуются в клетках эпителия бронхов, в тучных клетках, макрофагах альвеол, в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах. Тучные клетки легких обычно содержат гистамин, аденозин, хемотаксические факторы для нейтрофилов и эозинофилов. Воспалительный процесс индуцирует продукцию многих других медиаторов воспаления – лейкотриенов, простагландинов, тромбоксана, фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ). Эти вещества оказывают бронхоспастическое действие, вызывают отек слизистой оболочки бронхов, повышают проницаемость сосудов, способствуют инфильтрации слизистой оболочки лейкоцитами, вызывают гиперсекрецию слизи. Все это отягощает течение бронхоспазмов. Поэтому тактика их лечения заключается не только в устранении действия провоцирующих стимулов (если они известны) и в бронхолитической терапии, но и в подавлении воспалительного процесса. Исходя из имеющихся данных, препараты, применяемые для лечения бронхиальной астмы и других бронхоспастических состояний, можно представить в виде следующих групп.

I. *Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики).*

1. Вещества, стимулирующие β_2-адренорецепторы (сальбутамол, фенотерол, тербуталин, изадрин, орципреналина сульфат, адреналина гидрохлорид).
2. М-холиноблокаторы (атропина сульфат, метацин, ипратропия бромид).
3. Спазмолитики миотропного действия (теофиллин, эуфиллин).

II. *Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью.*

1. Стероидные противовоспалительные средства (гидрокортизон, дексаметазон, триамцинолон, беклометазон).
2. Противоаллергические средства (кромолин-натрий, кетотифен).
3. Средства, влияющие на систему лейкотриенов.
   А. Ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы) (зилеутон).
   Б. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст).

Из группы *бронхолитиков* большой интерес представляют вещества, стимулирующие β_2-адренорецепторы[1] (см. главу 4; 4.2; рис. 13.2).

В настоящее время при бронхоспазмах применяют в основном препараты, возбуждающие преимущественно β_2-адренорецепторы, – сальбутамол (вентолин, сальбен, сальгим, сальтос), фенотерол (беротек Н). Они в значительно меньшей степени вызывают тахикардию, чем β-адреномиметики неизбирательного действия. Их применяют обычно ингаляционно.

---

[1] Считается, что β_2-адренорецепторы гладких мышц (в том числе бронхиол) не имеют иннервации.

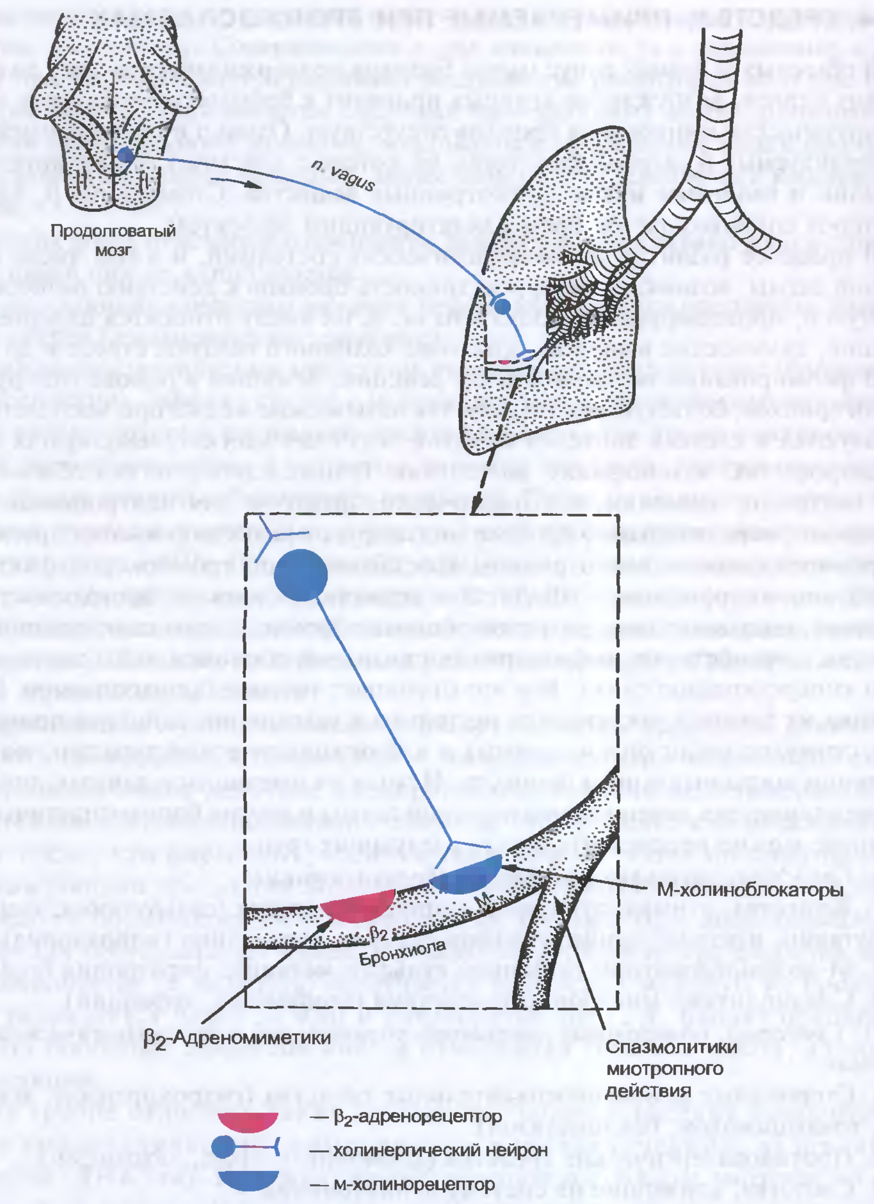


Рис. 13.2. Основная направленность действия бронхолитических средств.

β_2-Адреномиметики являются быстродействующими бронходилататорами. Кроме того, они способствуют отделению мокроты.

За последние годы созданы длительно действующие β_2-адреномиметики салметерол (серевент)[1], формотерол (форадил) и др. Так, при ингаляции салметерола бронхорасширяющий эффект сохраняется около 12 ч, тогда как для сальбутамола он ограничивается 4–6 ч. Для лечения бронхиальной астмы предложен препарат, включающий салметерол и глюкокортикоид с преимущественно местным действием флутиказона пропионат (фликсотид). Такой комбинирован-

[1] Выпускается в виде порошка в ингаляторе с дозирующим устройством.

ный препарат называется серетид мультидиск. В данном случае бронхорасширяющий эффект салметерола сочетается с противовоспалительным действием флутиказона, что весьма целесообразно для эффективного лечения бронхиальной астмы. Вводится препарат с помощью порошкового ингалятора.

β_2-Адреномиметики могут вызывать тремор, тахикардию, беспокойство, аритмию и другие побочные эффекты.

Одним из препаратов этой группы является также изадрин (изопреналина гидрохлорид), который стимулирует β_1- и β_2-адренорецепторы. Он используется для устранения бронхоспазмов. Назначают его для этой цели в растворах ингаляционно. В связи с влиянием на β-адренорецепторы сердца изадрин может вызывать учащение и усиление сердечных сокращений. Артериальное давление при таком применении изадрина практически не изменяется.

Несколько более выраженной тропностью к адренорецепторам бронхов обладает β-адреномиметик орципреналина сульфат (алупент). По бронхолитической эффективности он аналогичен изадрину, но действует более продолжительно. Влияет на β_2- и β_1-адренорецепторы. Вводят орципреналин парентерально, внутрь и ингаляционно в виде аэрозолей.

При бронхоспазмах нередко используют адреналин, влияющий на α- и β (β_1 и β_2)-адренорецепторы. При подкожном введении он быстро купирует[1] спазм бронхов разной этиологии, а также уменьшает отек слизистой оболочки. Действует непродолжительно. Из побочных эффектов возможны повышение артериального давления, тахикардия, увеличение минутного объема сердца.

В качестве бронхолитика иногда используют симпатомиметик эфедрин (α- и β-адреномиметик непрямого действия). По активности он уступает адреналину, но действует продолжительнее. Применяется обычно с профилактической целью. Из побочных эффектов, помимо отмеченных для адреналина, наблюдается возбуждение ЦНС. Если оно выражено в значительной степени, его можно уменьшить применением седативных или снотворных веществ. Следует учитывать, что к эфедрину развивается лекарственная зависимость.

Таким образом, один из путей устранения бронхоспазма заключается в активации β_2-адренорецепторов бронхов и связанной с ними аденилатциклазы, что приводит к повышению внутриклеточного содержания цАМФ (в свою очередь это уменьшает концентрацию ионов кальция внутри клеток) и снижению тонуса гладких мышц бронхов. Одновременно под влиянием веществ с β_2-адреномиметической активностью снижается высвобождение из тучных клеток соединений, вызывающих спазм бронхиол (гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии[2] и др.) (рис. 13.3).

Может быть использован и другой принцип. Бронхолитическими свойствами обладают вещества, блокирующие холинергическую иннервацию бронхов, особенно м-холиноблокаторы (см. главу 3; 3.3; рис. 13.4). При этом происходит также снижение высвобождения из тучных клеток спазмогенных веществ. По активности при бронхиальной астме м-холиноблокаторы уступают адреномиметикам. Из этой группы препаратов применяют (особенно при бронхоспазмах неаллергической природы, связанных с повышенным тонусом холинергической иннервации) атропина сульфат, платифиллин, метацин и ипратропия

---

[1] При подкожном и внутримышечном введении адреналин местно вызывает спазм сосудов, поэтому всасывание его замедляется (легкий массаж области введения препарата ускоряет абсорбцию).

[2] Медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРС-А или SRS-A) включает лейкотриены ЛТC_4, ЛТD_4 и ЛТE_4 (см. главу 25 и схему 17.1).

Тучная клетка
Бронхиола
Аллерген
Ca^{2+}
Адреномиметики
Сальбутамол (β_2)
Изадрин (β_1, β_2)
Адреналин (α, β_1, β_2)
Эфедрин (α, β_1, β_2)
β-адренорецептор
Аденилатциклаза
цАМФ (↑)
Фосфодиэстераза
5'-АМФ
АТФ
цАМФ (↑)
Аденилатциклаза
Гранулы
Гистамин
МРС-А
Спазмогенное действие
β_2-адренорецептор
Аденилатциклаза
цАМФ (↑)
Фосфодиэстераза
Спазм
Расслабление
АТФ
5'-АМФ
цАМФ (↑)
Аденилатциклаза
⊖
М-холиноблокаторы
⊖
М-холиноблокаторы

Рис. 13.3. Схема бронхолитического действия адреномиметиков и холиноблокирующих средств.
МРС-А – медленно реагирующая субстанция анафилаксии (состоит из лейкотриенов); (-) – повышение концентрации.
Плюс – стимулирующее действие; минус – угнетающее действие.

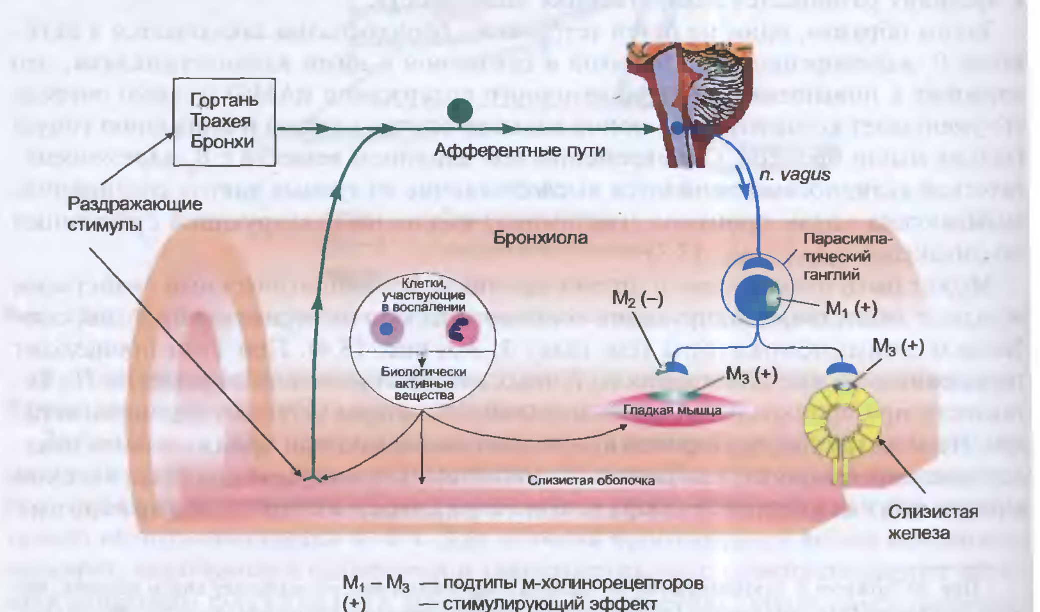


Рис. 13.4. Локализация м-холинорецепторов в дыхательных путях.

бромид, являющиеся неизбирательными блокаторами м-холинорецепторов. Недостатками препаратов этой группы являются снижение ими секреции бронхиальных, слюнных и других желез, тахикардия, нарушение аккомодации (менее выражено при применении метацина и ипратропия).

Выраженный эффект наблюдается при ингаляции ипратропия (атровент). Действие этого препарата наступает медленнее, чем у β-адреномиметиков; сохраняется около 6 ч. В ЦНС он не проникает (так как является четвертичным аммониевым соединением).

Ипратропий выпускается также в комбинации с фенотеролом (такой препарат называется беродуал Н).

К бронхолитикам из группы четвертичных аммониевых соединений, помимо метацина и ипратропия, относится также новый препарат тиотропий (табл. 13.1).

Таблица 13.1. М-холинорецепторы в дыхательных путях

Подтип рецепторов[1]	Эффекты активации м-холинорецепторов			М-холиноблокаторы, эффективные при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме	
	нейротропный	гладкие мышцы дыхательных путей	слизистые железы	неизбирательного действия на м-холинорецепторы	избирательного (преимущественного) действия
M_1	Возбуждающие рецепторы в парасимпатических ганглиях; их стимуляция облегчает ганглионарную передачу и вызывает бронхоспазм		Стимуляция секреции желез слизистой оболочки носовых ходов		
M_2	Угнетающие ауторецепторы, локализующиеся пресинаптически на постганглионарных парасимпатических окончаниях; их стимуляция уменьшает бронхоспазм	Функция не выяснена		Ипратропий Метацин Атропин Платифиллин[2]	
M_3		Возбуждающие рецепторы; их стимуляция вызывает бронхоспазм	Повышение секреции желез слизистой оболочки носовых ходов и бронхов; регуляция тонуса сосудов в слизистой оболочке носа		Тиотропий[3] (M_3 + M_1)

[1] В стенках альвеол обнаружены M_4-холинорецепторы. Функция их неизвестна.
[2] Кроме того, оказывает миотропное спазмолитическое и ганглиоблокирующее действие.
[3] Блокирует M_3-холинорецепторы в 2,5 раза более продолжительно, чем M_1-холинорецепторы.

Действует он в основном на $м_3$- и $м_1$-холинорецепторы, но более стойко и длительно связывается с первыми. Поэтому нередко этот препарат относят к преимущественным блокаторам $м_3$-холинорецепторов. Он активнее ипратропия и действует более продолжительно. Однако скорость развития эффекта выше у ипратропия. Максимальный эффект тиотропия развивается через 1,5–2 ч. Назначают тиотропий 1 раз в сутки ингаляционно (в виде порошка в специальных ингаляторах). Основной побочный эффект – сухость слизистой оболочки ротовой полости.

Расширение бронхов достигается, помимо их иннервации, применением препаратов, действующих непосредственно на гладкие мышцы бронхиол. Из миотропных спазмолитиков для бронхолитического действия используют препараты теофиллина[1], включая эуфиллин (аминофиллин). Последний представляет собой смесь теофиллина (1,3-диметилксантин) с 1,2-этилендиамином.

Отмечено, что в больших концентрациях теофиллин ингибирует фосфодиэстеразу и благодаря этому повышает содержание цАМФ. Как и в случае действия β_2-адреномиметиков, последнее сопровождается уменьшением внутриклеточной концентрации ионов кальция и расслаблением мышц бронхов. Одно время это считали причиной бронхолитического действия теофиллина. Однако в дальнейшем выяснилось, что теофиллин угнетает фосфодиэстеразу в концентрациях, значительно превышающих терапевтические. Было высказано предположение, что в диапазоне терапевтических концентраций бронхолитическое действие теофиллина связано с блоком аденозиновых рецепторов бронхиол. Ряду авторов удалось также показать, что теофиллин препятствует высвобождению гистамина из тучных клеток, вызываемому аденозином. Однако и эта гипотеза подвергается сомнению, так как было синтезировано близкое к теофиллину соединение (3-пропилксантин), которое обладает выраженной бронхолитической активностью и не блокирует аденозиновые рецепторы бронхиол.

Теофиллин снижает также давление в малом круге кровообращения, улучшает кровоток в сердце, почках и, очевидно, в головном мозге (при сужении сосудов). Обладает умеренным диуретическим эффектом. Стимулирует деятельность миокарда; потребность сердца в кислороде при этом возрастает. Оказывает возбуждающее влияние на ЦНС.

За последние годы теофиллин, особенно в виде длительно действующих препаратов (продолжительностью 8, 12 и 24 ч), стали широко применять для профилактики бронхоспазмов. По эффективности препараты теофиллина сопоставимы с β-адреномиметиками. Однако следует учитывать небольшую терапевтическую широту теофиллина. Показано, что токсические концентрации вещества в крови превышают терапевтические всего в 2–4 раза. Поэтому дозировать препараты следует с осторожностью. В идеале желательно подбирать оптимальную дозу, сопоставляя концентрацию вещества в крови и выраженность эффекта. При длительном применении целесообразно периодически определять концентрацию теофиллина в плазме крови, тем более что скорость абсорбции и $t_{1/2}$ варьируют в довольно широких пределах.

Теофиллин почти полностью всасывается из пищеварительного тракта. Метаболизируется в печени. Выводится почками. Следует учитывать, что теофиллин проходит через плаценту и выделяется с молоком кормящей матери.

---

[1] К длительно действующим препаратам теофиллина относятся таблетки «Теобиолонг», теодур, теотард, дурофиллинретард и др.

Применяют препараты теофиллина внутрь, ректально и внутривенно. При назначении внутрь они могут вызывать диспепсические явления. Раздражающее действие наблюдается и при введении эуфиллина в прямую кишку. Побочные эффекты довольно разнообразны и возникают относительно часто. Возможны головная боль, головокружение, тошнота, рвота, задержка мочеотделения, аритмия, возбуждение, бессонница, в токсических дозах — судороги.

При бронхиальной астме и других бронхоспазмах аллергической природы, помимо истинных бронхолитиков, широко применяют *противовоспалительные и противоаллергические средства* (см. главу 25). К таким препаратам относятся *глюкокортикоиды.* Показано, что они стабилизируют мембраны тучных клеток и их гранул, сенсибилизируют β_2-адренорецепторы и оказывают некоторое прямое бронхолитическое действие. Важное (если не основное) значение имеет наличие у глюкокортикоидов выраженной противовоспалительной и иммунодепрессивной активности, что весьма благоприятно сказывается на течении бронхиальной астмы.

Глюкокортикоиды применяют в виде аэрозолей (беклометазона дипропионат[1], флутиказона пропионат[2], будесонид[3]) и внутрь для системного действия (дексаметазон, триамцинолон и др.). Последние два препарата можно использовать и ингаляционно. При необходимости внутривенно вводят гидрокортизон. При применении аэрозолей глюкокортикоидов возможны развитие кандидамикоза ротовой полости и глотки, кашель.

Большой интерес представляет также синтетический противоаллергический препарат кромолин-натрий (динатрия хромогликат, интал, кропоз). Согласно одной из гипотез, принцип его действия заключается в том, что он блокирует вхождение в тучные клетки ионов кальция и стабилизирует мембрану тучных клеток и их гранул. Все это в целом должно препятствовать процессу дегрануляции тучных клеток и высвобождению из них спазмогенных веществ (гистамина, МРС-А и др.). Однако эта точка зрения ставится под сомнение, так как кромолин-натрий оказывает очень слабое и непостоянное действие на тучные клетки, выделенные из легких человека (сальбутамол в этих исследованиях оказался значительно более активным).

Кромолин-натрий применяют для профилактики приступов бронхиальной астмы. Вводят его ингаляционно.

Сходным с кромолин-натрием препаратом является недокромил.

К противоаллергическим препаратам относится также кетотифен (задитен). По имеющимся представлениям, он тормозит высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток. Применяют его для предупреждения приступов бронхиальной астмы, а также при сенной лихорадке, рините и других аллергических реакциях немедленного типа.

Из побочных эффектов отмечается седативное действие, иногда тромбоцитопения.

Принимают препарат внутрь 2 раза в день. Действие развивается медленно; максимальный эффект отмечается через 3–4 нед.

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов при бронхиальной астме малоэффективны.

---

[1] Выпускается также в виде порошка в ингаляторе с дозирующим устройством (бекотид, бекодиск, беклофорте).

[2] Флутиказона пропионат (фликсотид) выпускается также в виде порошка в ингаляторе с дозирующим устройством.

[3] Выпускается в виде препарата бенакорт (сухой порошок для ингаляций).

В лечении бронхиальной астмы важные позиции заняли препараты, влияющие на лейкотриеновую систему (см. схему 24.1). Как известно, лейкотриены[1] образуются из арахидоновой кислоты при участии ряда ферментов. Одним из ключевых ферментов этого пути является 5-липоксигеназа[2]. Имеются *избирательные ингибиторы 5-липоксигеназы* (рис. 13.5), например зилеутон. На циклооксигеназу этот препарат не влияет. Поэтому все эффекты зилеутона связаны с *угнетением биосинтеза лейкотриенов*. Последнее в основном проявляется противовоспалительным эффектом, а также расширением бронхов.

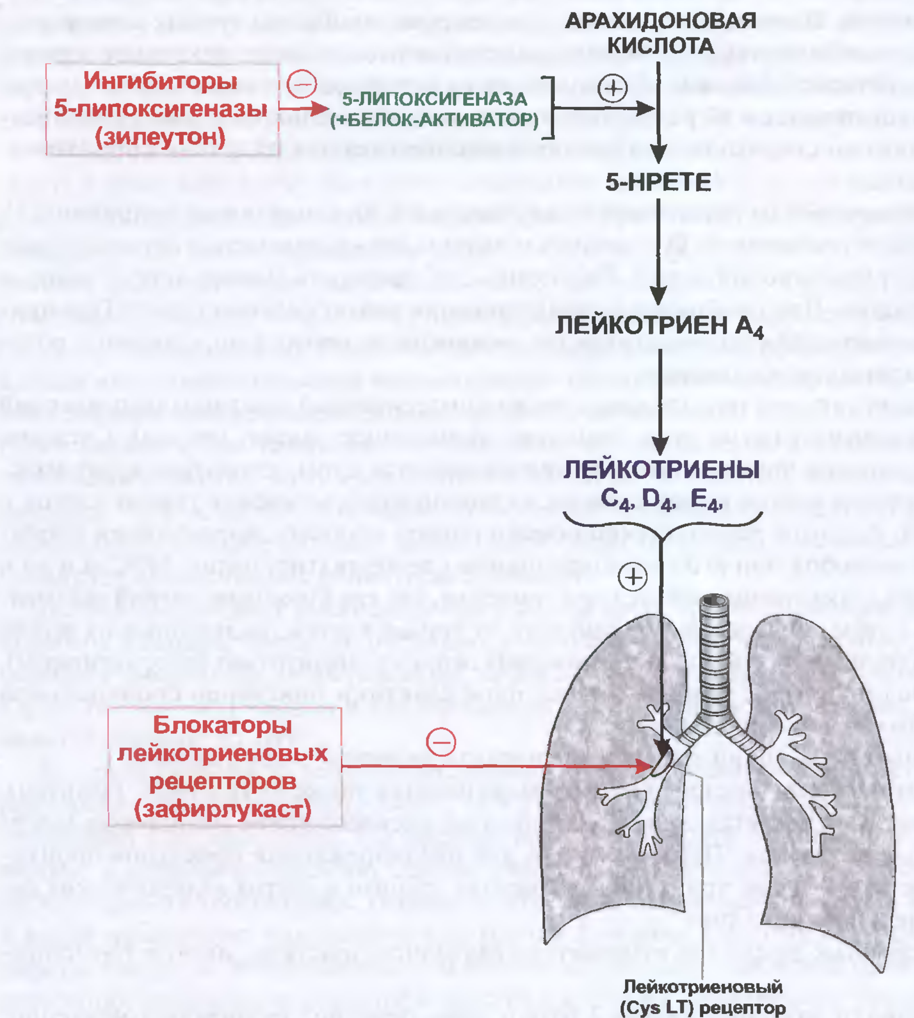


Рис. 13.5. Направленность действия веществ на лейкотриеновую систему.

[1] Из арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути образуется ряд лейкотриенов (ЛТ). $ЛТB_4$ продуцируется в основном нейтрофилами, а $ЛТC_4$, $ЛТD_4$ и $ЛТE_4$ – эозинофилами, тучными клетками, базофилами и макрофагами. Последние три лейкотриена часто называют цистеинил-лейкотриенами (ЦисЛТ; CysLT); они взаимодействуют с CysLT-рецепторами (раньше их называли LTC_4-рецепторами). Для $ЛТB_4$ имеется иной тип рецепторов – BLT-рецепторы (другое название – LTB_4-рецепторы).

[2] 5-Липоксигеназа в основном содержится в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, макрофагах и тучных клетках.

Вводят препарат внутрь. Всасывается он быстро. Жирная пища улучшает абсорбцию зилеутона. Он энергично метаболизируется при первом прохождении через печень (образуются глюкурониды). Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 1,8–2,5 ч. Значительная часть (~ 93%) связывается с белками плазмы крови. Выделяются метаболиты преимущественно почками (90–95%); $t_{1/2}$ = 1–2,3 ч.

В основном применяется при бронхиальной астме. Может быть использован при ревматоидном артрите, язвенном колите.

Из побочных эффектов отмечаются лихорадка, миалгия, утомляемость, головная боль, головокружение, диспепсия и др.

Вторая группа препаратов включает *блокаторы лейкотриеновых рецепторов.* Одним из них является зафирлукаст, который избирательно, эффективно и длительно блокирует лейкотриеновые рецепторы (LTD_4, LTE_4). При этом возникает выраженное противовоспалительное действие. При бронхиальной астме это проявляется уменьшением проницаемости сосудов, снижением отека слизистой оболочки бронхов, подавлением секреции густой, вязкой мокроты. Одновременно отмечается расширение бронхиол (блок LTD_4-рецепторов).

Препарат вводят внутрь (эффективен и при ингаляции). Максимальная концентрация определяется через 3 ч. Принимать зафирлукаст следует натощак, так как при наличии в кишечнике пищевых масс всасывание препарата уменьшается примерно на 40%. С белками плазмы крови связывается более 99% вещества. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. В организме препарат интенсивно метаболизируется. Образующиеся метаболиты выделяются кишечником (~ 90%) и почками (~ 10%); $t_{1/2}$ ~ 10 ч.

Отмечено, что зафирлукаст ингибирует микросомальные ферменты, в связи с чем влияет на метаболизм и, следовательно, на фармакокинетику многих других лекарственных средств. Клинический эффект развивается медленно (около 1 сут). Поэтому используется зафирлукаст для профилактики и при длительном лечении бронхиальной астмы. Для купирования бронхиальной астмы препарат непригоден. Он может быть использован в качестве дополнения к быстродействующим антиастматическим препаратам (β-адреномиметикам, глюкокортикоидам). Зафирлукаст может быть назначен при аллергическом рините.

Возможные побочные эффекты: головная боль, гастрит, фарингит, гастрит, миалгия, артралгия и др.

К блокаторам лейкотриеновых рецепторов относится также монтелукаст (сингулер). Он является избирательным антагонистом лейкотриена D_4 ($ЛTD_4$). От зафирлукаста отличается также тем, что не ингибирует микросомальные ферменты печени и поэтому не влияет на продолжительность действия других веществ.

Вводится внутрь, всасывается быстро. Состав пищи практически не влияет на абсорбцию монтелукаста. Препарат интенсивно метаболизируется. Выделяется в основном кишечником; $t_{1/2}$ ~ 2,7–5,5 ч.

Применяется для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. Переносится препарат хорошо. Из нежелательных эффектов возможны головная боль, диспепсические явления, головокружение, кожные высыпания и др.

Перспективны и *антагонисты фактора, активирующего тромбоциты*, который относится к медиаторам воспаления, суживает бронхи и может способствовать высвобождению лейкотриенов, $ПГF_{2\alpha}$ и тромбоксана. Первые препараты такого типа действия получены и переданы для клинических испытаний.

13.5. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Одной из причин острой дыхательной недостаточности является отек легких. Он может развиваться при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, поражении легких химическими веществами, при ряде инфекционных заболеваний, патологии почек, печени, при отеке мозга. Даже этот далеко не полный перечень возможных причин отека легких свидетельствует о том, что лечение указанной тяжелой патологии должно проводиться прежде всего с учетом основного заболевания или характера интоксикации. Тем не менее можно выделить наиболее важные принципы патогенетической терапии кардиогенного отека легких и связанной с ним гипоксии.

Широкое применение при лечении отека легких получили *препараты опиоидных анальгетиков* морфин, фентанил, таламонал. Одно из объяснений эффективности опиоидных анальгетиков при данной патологии сводится к следующему. Считают, что они вызывают расширение периферических артерий и вен и соответственно уменьшают венозный возврат к сердцу. Происходит перераспределение крови, что приводит к снижению давления в малом круге кровообращения. Итогом является положительный эффект при остром отеке легких.

Для уменьшения отека легких при высоком артериальном давлении одна из основных задач заключается в понижении последнего. С этой целью применяют ганглиоблокирующие средства (гигроний, пентамин, бензогексоний), сосудорасширяющие средства миотропного действия (натрия нитропруссид), а также препараты, обладающие α-адреноблокирующей активностью (например, фентоламин, небольшие дозы аминазина, дипразин). Благодаря снижению этими препаратами артериального давления нормализуется общая гемодинамика, повышается эффективность работы сердца, понижается давление в малом круге кровообращения. Последнее особенно важно, так как снижение гидростатического давления крови в легочных капиллярах препятствует прогрессированию процесса и способствует уменьшению уже развившегося отека легких. Связано это с тем, что транссудация жидкости из легочных капилляров в данных условиях снижается, тогда как ее резорбция и отток увеличиваются.

Уменьшить отек легких можно также за счет снижения объема циркулирующей крови с помощью ряда активных и быстродействующих мочегонных средств (фуросемид, кислота этакриновая), которые обладают и гипотензивной активностью.

При отеке альвеол и образовании в их просвете пены возникает выраженная гипоксия, что требует экстренного вмешательства. Помимо уже указанных групп лекарственных веществ, можно воспользоваться так называемыми *пеногасителями*. К последним относится спирт этиловый, который при ингаляционном введении понижает поверхностное натяжение пузырьков пены и переводит ее в жидкость, занимающую небольшой объем (освобождается дыхательная поверхность альвеол). Пары спирта этилового с кислородом вдыхают через назальный катетер или через маску. Недостатком спирта этилового в данном случае является его раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей.

Частым компонентом в комплексе веществ, применяемых при лечении отека легких, являются глюкокортикоиды, оказывающие противовоспалительное и иммунодепрессивное действие.

Во всех случаях отека легких универсальным методом лечения является оксигенотерапия.

Кроме того, при определенных показаниях для устранения отека легких можно воспользоваться **сердечными гликозидами** (при явлениях сердечной недостаточности; следует, однако, учитывать, что при стенозе митрального клапана повышение работы сердца сердечными гликозидами может усугубить застой в малом круге кровообращения и усилить отек легких).

Одним из проявлений острой дыхательной недостаточности является респираторный дистресс[1]-синдром у новорожденных. Обычно в легких специальные альвеолярные клетки продуцируют поверхностно-активные вещества – сурфактанты (фосфатидилхолины, сфингомиелины), которые понижают поверхностное натяжение легочной жидкости и играют важную роль в эластичности ткани альвеол. Недостаточность легочных сурфактантов у новорожденных может быть причиной развития у них респираторного дистресс-синдрома. Проявляется он интерстициальным отеком легких и множественными ателектазами. При этом нарушается диффузия газов через альвеолярно-капиллярную мембрану и возникает острая дыхательная недостаточность. В таких случаях наряду с искусственной вентиляцией легких используют препараты, восполняющие недостаток эндогенных сурфактантов. Одним из препаратов, относящихся к группе лекарственных *сурфактантов*, является **кольфосцерил пальмитат** (экзосурф педиатрический). Вводят препарат интратрахеально, обычно не более 2 раз.

Кроме того, иногда используют высокоочищенный сурфактант из легких крупного рогатого скота **альвеофакт**.

Респираторный дистресс-синдром разного генеза наблюдается и у взрослых (например, при отравлении барбитуратами, опиоидами, при некоторых инфекциях и др.). Очень важно выяснить причину заболевания и в соответствии с этим проводить патогенетическую и симптоматическую терапию. Во всех случаях необходима адекватная оксигенация при искусственной вентиляции легких.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
	Стимуляторы дыхания	
Этимизол – *Aethimizolum*	Внутрь 0,1 г; внутримышечно и внутривенно 0,03–0,06 г	Порошок; таблетки по 0,1 г; ампулы по 3 и 5 мл 1% и 1,5% раствора
	Противокашлевые средства	
Кодеина фосфат – *Codeini phosphas*	Внутрь 0,01 г	Порошок
Глауцина гидрохлорид – *Glaucini hydrochloridum*	Внутрь 0,05 г	Таблетки по 0,05 г
Либексин – *Libexin*	Внутрь 0,1 г	Таблетки по 0,1 г
	Отхаркивающие средства	
Настой травы термопсиса – *Infusum herbae Thermopsidis*	Внутрь 15 мл настоя 1:300–1:200	Настой 1:300–1:200
Ацетилцистеин – *Acetylcysteinum*	Ингаляционно 0,4–1,0 г; внутримышечно 0,1–0,2 г	Ампулы по 5 и 10 мл 20% раствора для ингаляций; ампулы по 2 мл 10% раствора для инъекций

[1] От англ. *distress* – тяжелое недомогание.

Продолжение табл.

1	2	3
Бромгексин – *Bromhexinum*	Внутрь 0,016 г	Таблетки по 0,008 г
Трипсин кристаллический – *Trypsinum crystallisatum*	Ингаляционно и внутримышечно 0,005–0,01 г	Ампулы или флаконы, содержащие по 0,005 и 0,01 г препарата (растворяют перед употреблением)
Средства, применяемые при бронхоспазмах[1]		
Эуфиллин – *Euphyllinum*	Внутрь 0,1–0,15 г; ректально 0,3–0,5 г; внутримышечно 0,24–0,36 г; внутривенно 0,12–0,24 г	Порошок; таблетки по 0,15 г; ампулы по 1 мл 24% раствора (для внутримышечного введения) и по 10 мл 2,4% раствора (для внутривенных инъекций)
Кромолин-натрий – *Cromolynum-natrium*	Ингаляционно содержимое 1 капсулы (0,02 г)	Капсулы по 0,02 г кромолин-натрия с добавлением 0,0001 г изадрина
Кетотифен – *Ketotifenum*	Внутрь 0,001 г	Капсулы и таблетки по 0,001 г
Зафирлукаст – *Zafirlucast*	Внутрь 0,02–0,04 г	Таблетки по 0,02 и 0,04 г
Зилеутон – *Zileuton*	Внутрь 0,6 г	Таблетки по 0,6 г

[1] Включая бронхиальную астму.

Глава 14

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Вещества, нормализующие кровообращение, часто используют в практической медицине при нарушении деятельности сердца и патологических изменениях сосудистого тонуса. Исходя из клинического применения этих препаратов, можно выделить следующие группы.

I. Средства, применяемые при нарушениях деятельности сердца:

а) при сердечной недостаточности;

б) при нарушениях ритма сердечных сокращений;

в) при недостаточности кровоснабжения миокарда.

II. Средства, применяемые при патологических состояниях, сопровождающихся изменениями артериального давления:

а) при артериальной гипертензии;

б) при гипотензивных состояниях.

Сердечная недостаточность (декомпенсация сердца) связана с дисфункцией миокарда, приводящей к нарушению системного и регионарного кровообращения. Обусловлена сердечная недостаточность органическими поражениями миокарда, клапанов или сосудов сердца и/или дисбалансом его регуляторных механизмов. Поэтому при лечении сердечной недостаточности действие лекарственных средств должно быть направлено не только на прямую стимуляцию сердца, но и на нормализацию его регуляторных механизмов (особенно при хронической

сердечной недостаточности). Последнего можно достигнуть, уменьшая или устраняя отрицательные влияния, либо усиливая положительные эффекты на сердце. Так, например, при хронической сердечной недостаточности происходит стойкая компенсаторная активация адренергической и ренин-ангиотензиновой систем, что первоначально играет положительную роль, но впоследствии усугубляет декомпенсацию сердца. Поэтому обосновано широкое использование при данной патологии лекарственных средств, подавляющих эти системы.

Более 200 лет сердечные гликозиды были основными препаратами для лечения больных с декомпенсацией сердца. Однако, проведенное за последние два-три десятилетия более детальное изучение генеза хронической сердечной недостаточности и широкое сравнительное исследование сердечных гликозидов и других кардиотоников в отношении их эффективности и безопасности, привело к пересмотру их значимости при лечении хронической сердечной недостаточности. Оказалось, что кардиотоники на какое-то время улучшают качество жизни больных, но продолжительность жизни не только не удлиняется, но при использовании многих «негликозидных» препаратов может даже укорачиваться (частично в результате их аритмогенного действия). Хотя в настоящее время кардиотоники и продолжают применять, но они являются лишь одним из компонентов в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности.

Основной принцип фармакотерапии этой патологии заключается в создании наиболее оптимальных условий для работы сердца. Повышать эффективность его работы целесообразно не столько за счет прямого кардиостимулирующего действия, сколько путем снижения излишней нагрузки на сократительный миокард и создания максимально щадящего режима его работы. В широком смысле речь идет о кардиопротекторном действии препаратов. Этого можно достигнуть, улучшая кровоснабжение и метаболизм миокарда, снижая пред- и постнагрузку на сердце, нормализуя ритм сердечных сокращений, снижая объем циркулирующей крови, нормализуя функцию свертывающей системы крови и т.д.

В настоящее время при хронической сердечной недостаточности используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы вазопептидаз, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, вазодилататоры — донаторы NO, блокаторы β-адренорецепторов, антагонист альдостерона спиронолактон и прочие диуретики, кардиотоники (преимущественно сердечный гликозид дигоксин) и т.д. Перспективны также антагонисты вазопрессина, антагонисты эндотелина-1, натрийуретические пептиды и др.

Таким образом, рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности включает большой комплекс медикаментов разной направленности действия. Более подробная характеристика их дана в соответствующих главах (14, 16, 19). В данном разделе представлены только кардиотонические средства.

При острой сердечной недостаточности кратковременно используют гликозидные и «негликозидные» кардиотоники для парентерального введения. Они должны обладать минимальным латентным периодом и высокой эффективностью. Желательно, чтобы они не повышали потребность сердца в кислороде и не обладали аритмогенностью.

14.1. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты, стимулирующие деятельность сердца, нередко подразделяются на:

1. Сердечные гликозиды.
2. Препараты «негликозидной» структуры.

Исходя из механизма действия, кардиотонические средства можно представить следующими группами.

I. Средства, повышающие внутриклеточное содержание ионов Са

1. Ингибиторы Na^+, K^+-АТФазы

Сердечные гликозиды:

Дигоксин Целанид Строфантин Коргликон

2. Средства, повышающие содержание цАМФ

А. За счет рецепторной активации аденилатциклазы

Средства, стимулирующие β_1-адренорецепторы:

Дофамин Добутамин

Б. За счет ингибирования фосфодиэстеразы III

Амринон Милринон

II. Средства, повышающие чувствительность миофибрилл к ионам Са

Левосимендан

14.1.1. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды – это вещества растительного происхождения, которые оказывают выраженное кардиотоническое действие. Они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономную и вместе с тем эффективную деятельность сердца. Сердечные гликозиды используются при лечении сердечной недостаточности, которая чаще всего развивается на фоне ишемической болезни сердца, поражениях миокарда разной этиологии, при нарушениях ритма сердечных сокращений.

Сердечные гликозиды состоят из несахаристой части (агликона или генина) и сахаров (гликона[1]). Основой агликона является стероидная (циклопентанпергидрофенантреновая) структура, связанная у большинства гликозидов с ненасыщенным лактоновым кольцом. Гликон может быть представлен разными сахарами: D-дигитоксозой, D-глюкозой, D-цимарозой, D-рамнозой и др. (см. структуры). Число сахаров в молекуле варьирует от 1 до 4.

В. УИТЕРИНГ (1741–1799).
Внедрил в практическую медицину препараты наперстянки (1785).

Иногда к сахаристой части присоединен остаток уксусной кислоты. Кардиотонический эффект связывают с агликоном. Что касается роли сахаристой части, то от нее зависят растворимость гликозидов и их фиксация в тканях. Гликон влияет также на активность и токсичность соединений.

Сердечные гликозиды легко подвергаются гидролизу (энзиматическому, кислотному, щелочному). Отмечено, что в самих растениях имеются ферменты, гидролизующие сердечные гликозиды. Последним объясняется возможность гидролитического расщепления первичных (генуинных[2]) гликозидов в самом лекарственном сырье в пери-

[1] От греч. *glykys* – сладкий.
[2] От греч. *genos* – род, происхождение.

од его хранения или подготовки к обработке. Для предупреждения этого процесса ферменты можно ингибировать.

Основные пути химического превращения ряда сердечных гликозидов, содержащихся в соответствующих растениях, показаны на схеме 14.1. Они используются в фармацевтической промышленности для получения лекарственных препаратов сердечных гликозидов (особенно более стойких вторичных гликозидов).

В медицинской практике применяют препараты сердечных гликозидов, получаемые из следующих растений:

- наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea*; рис. 14.1) – дигитоксин;
- наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*) – дигоксин, целанид (ланатозид С, изоланид);

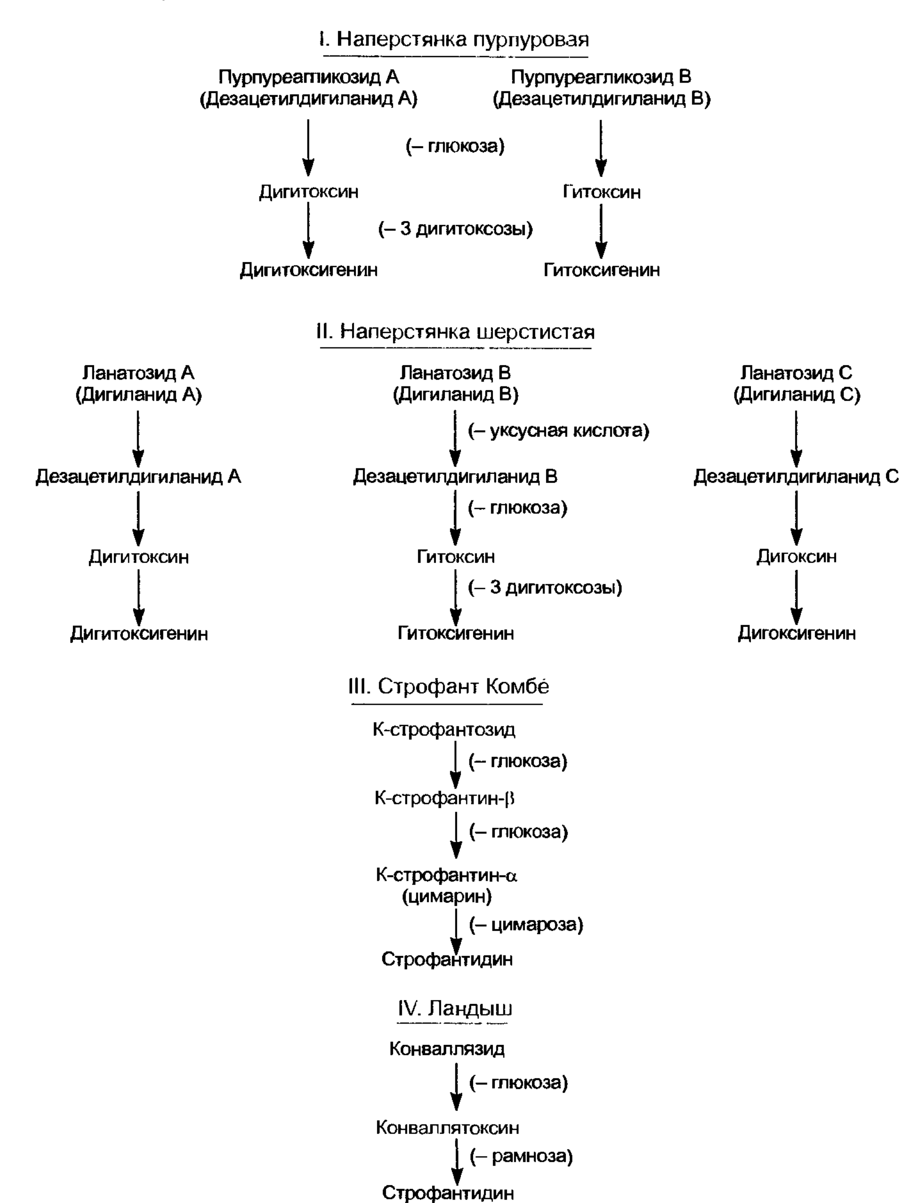


Схема 14.1. Распад гликозидов наперстянки, строфанта, ландыша.

Рис. 14.1. Наперстянка пурпуровая – *Digitalis purpurea L.* (содержит первичные гликозиды наперстянки – пурпуреагликозиды А и В, которые в процессе высушивания растения превращаются во вторичные гликозиды – дигитоксин и гитоксин).

- строфанта Комбé (*Strophanthus Kombé*) – строфантин К[1];
- ландыша (*Convallaria*) – коргликон;
- горицвета (*Adonis vernalis*) – настой травы горицвета.

Источники получения сердечных гликозидов, применяемые препараты и их действующие начала приведены в табл. 14.1[2]. Наибольший интерес представляют индивидуальные гликозиды. Простые, галеновы и новогаленовы препараты утрачивают свое значение.

Основным свойством сердечных гликозидов является их избирательное действие на сердце. Главную роль в фармакотерапевтическом эффекте сердечных гликозидов играет усиление систолы (кардиотоническое действие, положительное инотропное[3] действие), связанное с прямым влиянием препаратов на миокард. Систолическое сокращение стано-

Таблица 14.1. Растения и препараты, содержащие сердечные гликозиды

Растение	Части растения, используемые для изготовления препаратов	Препараты		Сердечные гликозиды, содержащиеся в новогаленовых препаратах и препаратах индивидуальных гликозидов
		простые, галеновы и настои	новогаленовы и индивидуальных гликозидов	
Наперстянка (*Digitalis*): пурпуровая (*purpurea*) ржавая (*ferruginea*) шерстистая (*lanata*)	Листья « «	Порошок Экстракт	Дигитоксин Гитоксин Кордигит Дигален-нео } Лантозид } Дигоксин Целанид	Дигитоксин Гитоксин Дигитоксин и гитоксин Дигитоксин, гитоксин и дигоксин Дигоксин Лантозид С (дигиланид С)
Строфант гладкий (*Strophanthus gratus*) Строфант Комбé (*Strophanthus Kombé*)	Семена «		Строфантин G (уабаин) Строфантин К	Строфантин G К-строфантин К-строфантозид
Ландыш (*Convallaria*)	Трава (листья и соцветия)	Настойка	Коргликон	Конваллязид Конваллятоксин
Горицвет (адонис весенний, черногорка) (*Adonis vernalis*)	Трава	Настой Экстракт	Адонизид	Адонитоксин Цимарин
Лук морской (*Scilla maritima*)	Луковицы	Настойка	Сцилларен	Сцилларен

[1] Смесь гликозидов из семян строфанта Комбé (в основном β-строфантина К и К-строфантозида).
[2] Более полную таблицу см. в 1-м и 2-м изданиях этого учебника (1980, 1981).
[3] От греч. *is* (род. п. *inos*) – волокно, мускул, *tropos* – направление.

вится более энергичным и быстрым. На ЭКГ это проявляется укорочением интервала *Q—T*; со стороны желудочкового комплекса типичны также снижение сегмента *S—T* ниже изоэлектрической линии, уменьшение, сглаживание или инверсия зубца *T*.

При сердечной недостаточности сердечные гликозиды заметно увеличивают ударный и минутный объем сердца. Важно, что работа сердца повышается без увеличения потребления им кислорода (на единицу работы).

Химические структуры некоторых кардиотоников

(D-дигитоксоза)$_3$ — Дигоксин

(D-дигитоксоза)$_2$ + ацетилдигитоксоза + D-глюкоза — Целанид

D-цимароза + D-глюкоза — Строфантин К

L-рамноза — Конваллятоксин

Амринон

Левосимендан

Примечание. Структуру дофамина и добутамина см. в главе 4.

Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов связан с их ингибирующим влиянием на Na^+,K^+-АТФ-азу мембраны кардиомиоцитов (рис. 14.2). Это приводит к нарушению тока Na^+ и K^+. В итоге содержание K^+ внутри кардиомиоцитов снижается, а Na^+ – повышается. При этом разница между внутри- и внеклеточной концентрацией Na^+ уменьшается, что понижает трансмембранный Na^+/Ca^{2+}-обмен. Последнее снижает интенсивность выведения Ca^{2+}, что способствует увеличению его содержания в саркоплазме и накоплению в саркоплазматическом ретикулуме. В свою очередь это стимулирует поступление извне дополнительных количеств Ca^{2+} в кардиомиоциты через кальциевые L-каналы. На этом фоне потенциал действия вызывает повышенное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. При этом увеличивается содержание свободных ионов

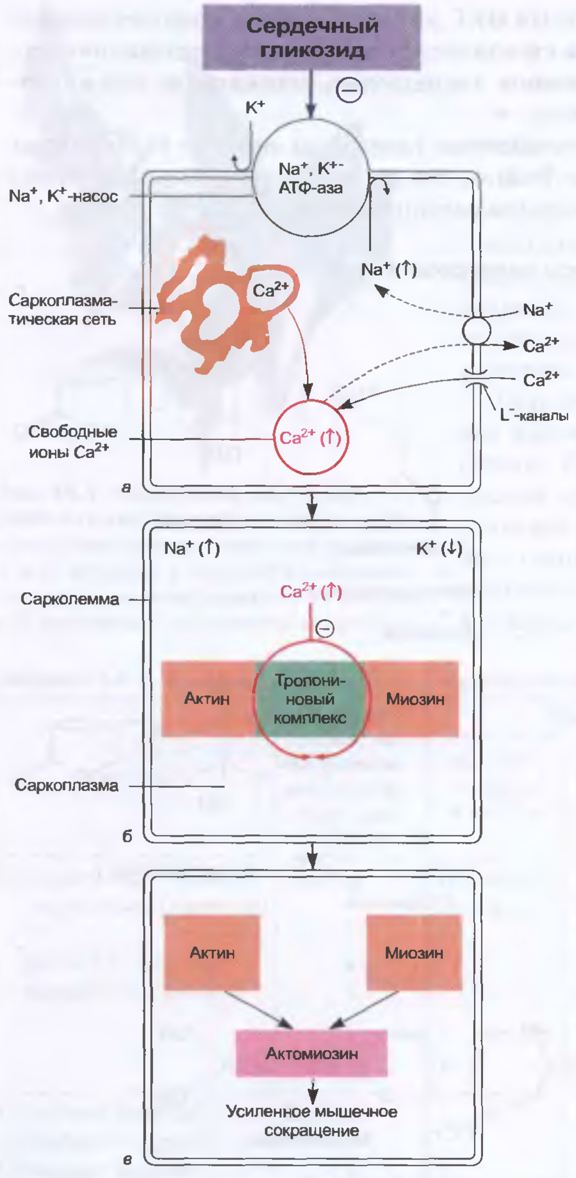


Рис. 14.2. Предполагаемый механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов.
а–в – этапы действия сердечных гликозидов; минус – угнетающее действие; (↑) – повышение содержания ионов; (↓) – снижение содержания ионов.

Ca^{2+} в саркоплазме, что и обеспечивает кардиотонический эффект. Ионы Ca^{2+} взаимодействуют с тропониновым комплексом и устраняют его тормозное влияние на сократительные белки миокарда. Происходит взаимодействие актина с миозином, что проявляется быстрым и сильным сокращением миокарда (см. рис. 14.2).

Важно, что работа сердца повышается на фоне урежения сердечного ритма (отрицательное хронотропное[1] действие) и удлинения диастолы. Это создает наиболее экономный режим работы сердца: сильные систолические сокращения сменяются достаточными периодами «отдыха» (диастолы), благоприятствующими восстановлению энергетических ресурсов в миокарде. Урежение ритма сердечных сокращений в значительной степени связано с кардио-кардиальным рефлексом. Под воздействием сердечных гликозидов возбуждаются окончания чувствительных нервов сердца и рефлекторно, через систему блуждающих нервов возникает брадикардия. Не исключено, что определенную роль играет усиление рефлексов на сердце с механорецепторов синоаортальной зоны во время систолы в результате повышения артериального давления. На ЭКГ наблюдается увеличение интервала *P–P*.

Кроме того, сердечные гликозиды, оказывая прямое угнетающее влияние на проводящую систему сердца и тонизируя блуждающий нерв, снижают скорость проведения возбуждения (отрицательное дромотропное[1] действие). Рефрактерный период предсердно-желудочкового (атриовентрикулярного) узла и предсердно-желудочкового пучка (пучок Гиса) увеличивается. Интервал *P–Q* становится более продолжительным. В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызывать предсердно-желудочковый блок.

---

[1] От греч. *chronos* — время.
[2] От греч. *dromos* — путь, дорога.

В больших дозах сердечные гликозиды повышают автоматизм сердца. Это приводит к образованию эктопических очагов возбуждения, генерирующих импульсы независимо от синусного узла. Возникают аритмии (в частности, экстрасистолы).

Судя по опытам на животных, в малых дозах сердечные гликозиды повышают возбудимость миокарда (положительное батмотропное[1] действие). Это проявляется в снижении порога возбудимости миокарда в ответ на поступающие к нему стимулы. В больших дозах сердечные гликозиды понижают возбудимость мышцы сердца.

Таким образом, возбудимость и автоматизм — два различных параметра, которые изменяются под влиянием сердечных гликозидов неоднозначно. Изменение автоматизма и возбудимости связано с прямым действием сердечных гликозидов на миокард.

При сердечной недостаточности повышение под влиянием сердечных гликозидов его минутного объема положительно сказывается на кровообращении в целом (табл. 14.2). Основное действие сердечных гликозидов на кровообращение при

Таблица 14.2. Эффекты сердечных гликозидов при сердечной недостаточности

Параметры, функция	Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при сердечной недостаточности	Эффекты сердечных гликозидов при сердечной недостаточности
Изменения в деятельности сердца		
Систола	Ослаблена	Усиливается и укорачивается
Диастола	Укорочена	Удлиняется
Размеры сердца	Увеличены	Приближаются к норме (уменьшаются)
Ударный объем	Уменьшен	Увеличивается
Минутный объем (сердечный выброс)	«	«
Частота сердечных сокращений	Увеличена	Уменьшается
Проведение импульсов по проводящей системе сердца	Ускорено	Замедляется
Изменения кровообращения		
Венозное давление	Повышено	Приближается к норме (снижается)
Артериальное давление	Иногда снижено	Приближается к норме (повышается)
Кровоснабжение сердца	Недостаточное	Приближается к норме (улучшается)
Объем циркулирующей крови	Увеличен	Приближается к норме (снижается)
Изменения функций органов и тканей, связанные с состоянием кровообращения		
Экстрацеллюлярная жидкость в тканях	Отеки	Исчезновение отеков
Мочеотделение	Уменьшено (олигурия[1])	Приближается к норме (повышается)
Функции ряда других внутренних органов (печени, пищеварительного тракта и др.)	Нарушены (за счет венозного застоя)	Приближаются к норме

[1] От греч. *oligos* — малый, *uron* — моча.

[1] От греч. *bathmos* — порог.

декомпенсации сердца заключается в уменьшении венозного застоя. При этом венозное давление падает и отеки постепенно исчезают. При устранении венозного застоя не происходит рефлекторного учащения сердечного ритма (рефлекс Бейнбриджа с устьев верхних полых вен). Артериальное давление не изменяется или повышается (если было понижено). Общее периферическое сопротивление сосудов уменьшается, кровоснабжение и оксигенация тканей улучшаются. Нарушенные функции внутренних органов (печени, желудочно-кишечного тракта и др.) восстанавливаются. Кровоснабжение сердца сердечные гликозиды могут улучшать за счет нормализации общей гемодинамики (у препаратов наперстянки при их введении в высоких дозах отмечено незначительное прямое коронаросуживающее действие).

Функция почек в результате благоприятного влияния сердечных гликозидов на кровообращение нормализуется. Диурез увеличивается. Имеются данные о том, что препараты наперстянки и строфанта оказывают и прямое действие на почки, уменьшая реабсорбцию ионов натрия. Однако это имеет второстепенное значение.

Повышение диуреза способствует выведению из организма избыточной жидкости. Последнее облегчает условия гемодинамики, так как вследствие уменьшения объема циркулирующей крови снижается нагрузка на сердце. Кроме того, уменьшается или полностью исчезает отек тканей.

До сих пор речь шла об общих свойствах сердечных гликозидов. Вместе с тем разные препараты имеют и определенные отличия. Это касается активности, скорости развития эффекта, его продолжительности, а также фармакокинетики веществ.

По активности сердечные гликозиды различаются довольно существенно. При определении активности лекарственного сырья и многих препаратов (галеновых, новогаленовых и др.) используют биологическую стандартизацию. В этом случае активность сердечных гликозидов наиболее часто обозначают лягушачьими единицами действия (ЛЕД[1]).

Для примера приведены требуемая активность лекарственного сырья, содержащего ряд сердечных гликозидов, и активность индивидуальных гликозидов.

Лекарственное сырье

1 г листьев наперстянки содержит 50–66 ЛЕД
1 г травы горицвета содержит 50–66 ЛЕД
1 г травы ландыша содержит 120 ЛЕД
1 г семян строфанта содержит 2000 ЛЕД

Индивидуальные гликозиды

1 г дигитоксина содержит 8000–10 000 ЛЕД
1 г целанида содержит 14 000–16 000 ЛЕД
1 г конваллятоксина содержит 63 000–80 000 ЛЕД
1 г строфантина К содержит 44 000–56 000 ЛЕД

Таким образом, биологическая активность строфантина К и конваллятоксина (гликозид ландыша) значительно выше, чем гликозидов наперстянки – дигитоксина и целаида.

В клинике об активности сердечных гликозидов можно судить по равноэффективным дозам при их внутривенном введении.

Различия сердечных гликозидов заключаются также в длительности латентного[2] периода действия и скорости нарастания эффекта. Так, при внутривенном введении строфантин и конваллятоксин начинают действовать на сердце через 5–10 мин, а целанид – через 5–30 мин. При введении дигоксина внутрь эффект

[1] 1 ЛЕД соответствует минимальной дозе стандартного препарата, в которой он вызывает остановку сердца в систоле у большинства подопытных лягушек. Кроме того, используют кошачьи (КЕД) и голубиные (ГЕД) единицы действия (подробности методик см. в Государственной фармакопее).

[2] От лат. *latens* – скрытый.

развивается через 30 мин, а при приеме дигитоксина – примерно через 2 ч (табл. 14.3).

При применении веществ в равноэффективных дозах и одинаковом пути их введения (внутривенном) максимальный эффект особенно быстро наступает у строфантина и конваллятоксина[1] (через 30 мин–1,5 ч), далее следуют целанид и дигоксин (1–5 ч), затем – дигитоксин (4–12 ч). Следовательно, даже среди препаратов наперстянки скорость развития эффекта неодинакова. По скорости развития кардиотропного эффекта сердечные гликозиды можно представить следующим рядом: строфантин = конваллятоксин > целанид > дигоксин > дигитоксин.

Длительность кардиотонического влияния сердечных гликозидов определяется скоростью их инактивации в организме, связыванием с белками плазмы и скоростью выведения (см. табл. 14.3). Препараты строфанта, горицвета и ландыша выводятся обычно в течение суток или несколько дольше. Особенно продолжительный эффект вызывает гликозид наперстянки пурпуровой дигитоксин (элиминация длится 2–3 нед). Промежуточное положение занимают гликозиды наперстянки шерстистой дигоксин и целанид (время их выведения 3–6 дней).

Важной характеристикой сердечных гликозидов является их способность к кумуляции. Чем продолжительнее действуют сердечные гликозиды, тем больше они кумулируют. Речь идет о материальной кумуляции, т.е. о накоплении самого вещества в организме. Особенно выраженная кумуляция отмечена для дигитоксина. Связано это с медленно протекающими процессами инактивации и выведения дигитоксина из организма ($t_{1/2} \approx$ 160 ч). В меньшей степени кумулируют дигоксин ($t_{1/2} \approx$ 34–36 ч) и целанид.

Примерно 7/8 введенной дозы строфантина выводится в первые 24 ч, поэтому при его применении кумуляция выражена в небольшой степени. По длительности действия и способности кумулировать гликозиды наперстянки и строфантин рас-

Таблица 14.3. Сравнительная характеристика ряда сердечных гликозидов наперстянки и строфанта

Препарат	Всасывание из кишечника, %	Латентный период		Скорость развития максимального эффекта		Скорость выведения вещества			Выраженность кумуляции
		при введении внутрь	при внутривенном введении	при введении внутрь	при внутривенном введении	за 24 ч, %	снижение содержания в плазме крови на 50%	полное выведение	
Дигитоксин	90–100	2 ч	30–90 мин	12 ч	4–12 ч	7–10	8–9 дней	2–3 нед и более	+++++
Дигоксин	50–80	30 мин–2 ч	5–30 мин	6–8 ч	1–5 ч	20–30	34–36 ч	2–7 дней	+++
Строфантин	2–5	Не применяется	5–10 мин	Не применяется	30–90 мин	85–90	8 ч	1–3 дня	+

[1] Это относится и к новогаленовому препарату коргликону, одним из действующих начал которого является конваллятоксин.

полагаются в следующем порядке: дигитоксин > дигоксин > целанид > строфантин. Препараты горицвета и ландыша кумулируют еще меньше, чем строфантин.

Всасываются препараты сердечных гликозидов из желудочно-кишечного тракта неодинаково. Очень хорошо всасываются более липофильные дигитоксин (90–95%) и дигоксин (50–80%), хорошо – целанид (20–40%). Очень плохо всасывается (2–5%) и частично разрушается строфантин. Гликозиды ландыша в пищеварительном тракте в значительной степени разрушаются. Поэтому энтерально целесообразно вводить в основном препараты наперстянки (дигоксин). Внутрь принимают также препараты горицвета (настой травы горицвета).

После всасывания сердечные гликозиды распределяются по разным органам и тканям. В сердце обнаруживается не более 1% от введенной дозы. Таким образом, основная направленность действия сердечных гликозидов объясняется высокой чувствительностью тканей сердца к этой группе лекарственных веществ.

Часть вводимых гликозидов обратимо связывается с альбуминами плазмы (например, дигоксин на 30–35%, строфантин менее чем на 5%).

Биотрансформации сердечные гликозиды подвергаются главным образом в печени. Один из основных принципов химического превращения заключается в том, что они последовательно отщепляют молекулы сахаров (гликонов) до образования несахаристой части (агликона, или генина). Кроме того, могут происходить их гидроксилирование (например, дигитоксина) и частичное образование конъюгатов (с глюкуроновой кислотой).

Выделяются сердечные гликозиды и продукты их превращения в основном почками, а также с желчью (из кишечника они частично повторно абсорбируются). При патологии почек длительность действия сердечных гликозидов увеличивается.

Дигитоксин выделяется преимущественно в виде метаболитов и конъюгатов. Дигоксин лишь в небольшой части подвергается химическим превращениям. Строфантин выделяется в неизмененном виде.

Применяют сердечные гликозиды главным образом при острой и хронической сердечной недостаточности. При острой сердечной недостаточности вводят сердечные гликозиды с коротким латентным периодом (строфантин, коргликон). Основным препаратом для введения внутрь при хронической сердечной недостаточности является дигоксин. Иногда гликозиды (в основном препараты наперстянки) назначают при сердечных аритмиях (при мерцательной аритмии, при пароксизмальной предсердной и узловой тахикардии). Эффективность гликозидов при указанных аритмиях связана с повышением тонуса блуждающего нерва и угнетением проведения возбуждения по проводящей системе сердца (см. главу 14.2).

Вводят сердечные гликозиды чаще внутрь (препараты наперстянки, горицвета) и внутривенно (строфантин, дигоксин, целанид, коргликон), иногда – внутримышечно и ректально. Подкожные инъекции нецелесообразны, так как они могут быть причиной нежелательных реакций – раздражения на месте введения, боли, абсцессов.

Противопоказаниями к применению сердечных гликозидов являются неполный предсердно-желудочковый блок, выраженная брадикардия, острый инфекционный миокардит. С осторожностью следует использовать сердечные гликозиды с препаратами кальция и при гипокалиемии. Это связано с тем, что при повышенном содержании ионов кальция в сыворотке крови чувствительность миокарда к сердечным гликозидам повышается и соответственно возрастает возможность токсического действия этих препаратов. Аналогичным образом меняется действие сердечных гликозидов при снижении содержания ионов калия (что может возникать при применении мочегонных средств из группы салуретиков, при диарее, в послеоперационном периоде).

Токсические явления связаны с передозировкой сердечных гликозидов. Чаще это наблюдается при использовании препаратов наперстянки с выраженной способностью к кумуляции. Интоксикация препаратами наперстянки проявляется кардиальными и экстракардиальными нарушениями. При этом возникают разнообразные аритмии (например, экстрасистолы), частичный или полный предсердно-желудочковый блок. Наиболее частая причина смерти от отравлений – мерцание желудочков.

Со стороны других систем отмечаются ухудшение зрения (в том числе цветового), утомляемость, мышечная слабость, диспепсические явления (тошнота, рвота[1], диарея), могут быть психические нарушения (возбуждение, галлюцинации), головная боль, кожные высыпания.

Лечение отравления препаратами наперстянки и другими сердечными гликозидами направлено прежде всего на устранение неблагоприятных изменений функций сердца. Помимо отмены препарата или уменьшения его дозы, применяют ряд физиологических антагонистов. С учетом того, что сердечные гликозиды вызывают снижение содержания ионов калия в кардиомиоцитах, показано применение препаратов калия (калия хлорид, калий нормин и др.). Вводят их внутрь или внутривенно в таких количествах, чтобы содержание ионов калия в сыворотке крови не превышало обычных величин. Препараты калия используют для предупреждения токсического влияния гликозидов на сердце, особенно нарушений ритма сердечных сокращений. С этой же целью назначают препараты магния (магния оротат), а также панангин (содержит калия аспарагинат и магния аспарагинат) и аналогичные ему по составу таблетки «Аспаркам»[2]. Панагин и аспаркам выпускают и в ампулах для внутривенного введения. Следует учитывать, что вещества, снижающие концентрацию ионов калия в крови (ряд мочегонных средств, кортикостероиды), способствуют проявлению кардиотоксического действия сердечных гликозидов.

При аритмиях используют дифенин, лидокаин, амиодарон, оказывающие противоаритмическое действие (см. главу 14.2). При предсердно-желудочковом блоке для устранения влияния блуждающего нерва на сердце назначают атропин.

При интоксикации сердечными гликозидами могут быть также использованы моноклональные антитела. Так, к числу антидотов дигоксина относится один из таких препаратов Digoxin immune fab (Digibind).

Некоторый положительный эффект при интоксикации сердечными гликозидами дает также содержащий в своей молекуле сульфгидрильные группы унитиол. По-видимому, это связано с тем, что он реактивирует транспортную АТФазу клеток миокарда, ингибированную сердечными гликозидами. Однако применяют его редко.

Исходя из того что в действии сердечных гликозидов принимают большое участие ионы кальция, предложено использовать препараты, связывающие ионы кальция и понижающие их содержание в сыворотке крови. Такими свойствами обладают динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (динатриевая соль ЭДТА, динатрия эдетат, Na_2ЭДТА, трилон Б), а также цитраты.

Вводят динатриевую соль ЭДТА внутривенно при аритмиях, возникающих при отравлении сердечными гликозидами. Однако эффект выражен в небольшой степени и непродолжителен, поэтому применяют ее редко.

---

[1] Тошнота и рвота, наблюдаемые при введении препаратов наперстянки, связаны главным образом с возбуждением пусковой зоны центра рвоты и частично – с раздражающим влиянием на слизистую оболочку пищеварительного тракта.

[2] Следует, однако, учитывать, что содержание ионов калия в панангине (0,158 г калия аспарагината в 1 таблетке) и в таблетках «Аспаркам» (0,175 г калия аспарагината в 1 таблетке) при обычном дозировании этих препаратов недостаточно для устранения токсического действия сердечных гликозидов. Калий-нормин содержит в одной таблетке 1 г калия хлорида.

14.1.2. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НЕГЛИКОЗИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Стимулирующим влиянием на сердце обладают также адреномиметики, дофамин, метилксантины, глюкагон. Однако они вызывают многие нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардию, аритмии и др.), которые ограничивают применение этих средств в качестве кардиотоников. Появились и новые препараты с иным механизмом действия (например, средства, сенсибилизирующие кардиомиоциты к действию ионов кальция). По механизму действия первая группа негликозидных кардиотоников может быть представлена следующим образом.

Средства, повышающие содержание в кардиомиоцитах цАМФ и ионов Ca^{2+}

1. Средства, стимулирующие β_1-адренорецепторы

Дофамин Добутамин

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Амринон Милринон

Кардиотоническое действие дофамина и добутамина связано со стимуляцией β_1-адренорецепторов сердца. При этом активируется аденилатциклаза, что приводит к повышению содержания в кардиомиоцитах цАМФ и соответственно увеличивается концентрация ионов кальция. В итоге – возрастает сила сердечных сокращений.

Дофамин (допмин) действует на дофаминовые рецепторы, а также, являясь предшественником норадреналина, опосредованно стимулирует α- и β-адренорецепторы. В средних терапевтических дозах дофамин оказывает положительное инотропное действие (за счет стимуляции β_1-адренорецепторов сердца), которое сочетается с расширением почечных и мезентериальных сосудов (возбуждает дофаминовые рецепторы гладких мышц). Применяется дофамин при кардиогенном шоке. Препарат может вызывать тахикардию, аритмию, чрезмерное повышение периферического сопротивления сосудов и работы сердца.

Более избирательно действует производное дофамина — добутамин, являющийся β_1-адреномиметиком. Он характеризуется выраженной кардиотонической активностью. Применяют добутамин для непродолжительной стимуляции сердца при его декомпенсации.

Добутамин может вызывать тахикардию, аритмию, гипертензию и другие побочные эффекты.

Вводят дофамин и добутамин внутривенно путем инфузии.

В последние годы ведутся интенсивные исследования, направленные на создание синтетических кардиотонических средств, не вызывающих тахикардии, аритмии и изменений артериального давления. Желательно также, чтобы их положительное инотропное действие сочеталось с улучшением коронарного кровообращения и не повышало потребления сердцем кислорода. Частично этим требованиям удовлетворяют амринон и милринон. Они повышают содержание цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы III, т.е. блокируют процесс инактивации цАМФ. Накопление цАМФ способствует повышению концентрации ионов кальция, что и проявляется положительным инотропным эффектом. Таким образом, по механизму действия эти препараты отличаются от сердечных гликозидов и катехоламинов.

Амринон – (производное биспиперидина) повышает сократительную активность миокарда и вызывает вазодилатацию. В настоящее время его применяют только кратковременно (внутривенно) при острой сердечной декомпенсации.

Может вызвать небольшую гипотензию, иногда – сердечные аритмии. Внутрь амринон не назначают, так как он вызывает многие побочные эффекты и при длительном применении укорачивает продолжительность жизни.

Аналогичным по структуре и действию препаратом является милринон.

К негликозидным кардиотоникам относятся также *препараты, повышающие чувствительность миофибрилл к ионам кальция*[1].

Первым представителем этой группы является синтетическое соединение левосимендан (симдакс) – производное пиридазинон-динитрила. Механизм его действия заключается в сенсибилизации миофибрилл сердца к ионам кальция, обусловленной связыванием препарата с тропонином С. Это приводит к увеличению силы сердечных сокращений без повышения потребления миокардом кислорода. Кроме того, левосимендан вызывает расширение коронарных и других сосудов (вен и артерий). Связано это в основном с активацией $K_{АТФ}$-каналов гладких мышц сосудов. Имеются также данные об угнетающем влиянии препарата на высвобождение эндотелина-1. В высоких концентрациях он ингибирует и фосфодиэстеразу III. Сосудорасширяющее действие левосимендана проявляется улучшением коронарного кровообращения, снижением общего периферического сопротивления сосудов, понижением давления в емкостных сосудах и легочных артериях, снижением пред- и постнагрузки на сердце. Все это благоприятствует нормализации работы сердца при его недостаточности.

Аритмогенного действия при использовании терапевтических доз обычно не наблюдается.

В организме левосимендан почти полностью метаболизируется. Около 5% препарата превращается в активный метаболит, сходный по действию с левосименданом. На 97–98% препарат связывается с белками плазмы крови. Быстро элиминирует. $t_{1/2}$ – 1 ч.

Левосимендан применяют для лечения острой сердечной декомпенсации. Применяют его внутривенно путем инфузии. Продолжительность введения – обычно 6–24 ч, хотя может быть и больше. Положительный эффект сохраняется около недели (после прекращения инфузии).

Препарат хорошо переносится. Из побочных эффектов возможны головная боль, артериальная гипотензия, головокружение, тошнота, гипокалиемия. Применение высоких доз иногда вызывает аритмии сердца.

В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по благоприятному влиянию на течение сердечной недостаточности и отдаленный прогноз левосимендан отличается в лучшую сторону от других негликозидных кардиотоников. Однако, для более обоснованных суждений об эффективности и безопасности препарата требуются дальнейшие исследования.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Дигоксин – *Digoxinum*	Внутрь и внутривенно 0,00025 г	Таблетки по 0,00025 г; ампулы по 1 мл 0,025% раствора

[1] В англоязычной литературе эта группа препаратов обозначается как calcium sensitisers. От англ. *sensitize* – сенсибилизировать, делать чувствительным.

Продолжение табл.

1	2	3
Целанид – *Celanidum*	Внутрь 0,00025 г; внутривенно 0,0002 г	Таблетки по 0,00025 г; флаконы по 10 мл 0,05% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,02% раствора
Строфантин К – *Strophanthinum K*	Внутривенно 0,00025 г	Ампулы по 1 мл 0,05% раствора
Коргликон – *Corglyconum*	Внутривенно 0,0003 г	Ампулы по 1 мл 0,06% раствора
Настой травы горицвета – *Infusum herbae Adonidis vernalis*	Внутрь 15 мл настоя 1:50–1:20	Настой в концентрации 1:50–1:20

14.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ (ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Ритмическая активность миокарда зависит от состояния водителей ритма и проводящей системы сердца, от биохимизма миокарда, его кровоснабжения и других кардиальных факторов. Значительную роль играют также нейрогенные и гуморальные экстракардиальные влияния. Нарушения в отдельных звеньях этой сложной системы могут вызывать патологические изменения сердечного ритма.

Причины сердечных аритмий весьма разнообразны. Они могут быть связаны с ишемией миокарда, пороками сердца, электролитными нарушениями, изменениями кислотно-основного состояния, интоксикацией химическими веществами, нарушением иннервации сердца, эндокринными и инфекционными заболеваниями и др.

Нарушения ритма сердечных сокращений обусловлены изменениями автоматизма и(или) проводимости проводящей системы и мышечных клеток сердца (рис. 14.3).

Патологические изменения автоматизма проявляются нарушением генерации импульсов в физиологическом водителе ритма (основным является синусно-предсердный, или синоатриальный, узел) либо возникновением эктопических водителей ритма. Электрофизиологически появление эктопических водителей ритма и увеличение частоты разрядов могут быть связаны с увеличением скорости диастолической деполяризации (рис. 14.4), снижением потенциала покоя мембраны (максимального диастолического потенциала; потенциал становится менее электроотрицательным) и снижением порога потенциала действия (порог становится более электроотрицательным). Указанные изменения способствуют развитию аритмий.

Нарушения проводимости проявляются в разных степенях блока проведения по проводящей системе сердца. О проводимости судят по скорости нарастания амплитуды потенциала действия (фаза 0). При снижении проводимости скорость систолической деполяризации – фазы 0 (V_{max}) – уменьшается (максимальное значение потенциала действия достигается более медленно). На ЭКГ нарушение проводимости в предсердно-желудочковом (атриовентрикулярном) узле проявля-

ется увеличением интервала *P—R*, а внутрижелудочковой – длительности *QRST*. Функциональный блок проведения может быть односторонним (рис. 14.5). В этом случае аритмии развиваются по механизму «повторного входа» (или «возврата возбуждения»[1]). Таким путем могут возникать аритмии и в предсердиях, и в желудочках.

Для развития аритмий важное значение имеет величина эффективного рефрактерного периода[2]. При его уменьшении возможность экстрасистол и проведения более частых стимулов повышается. Это часто сопровождается укороче-

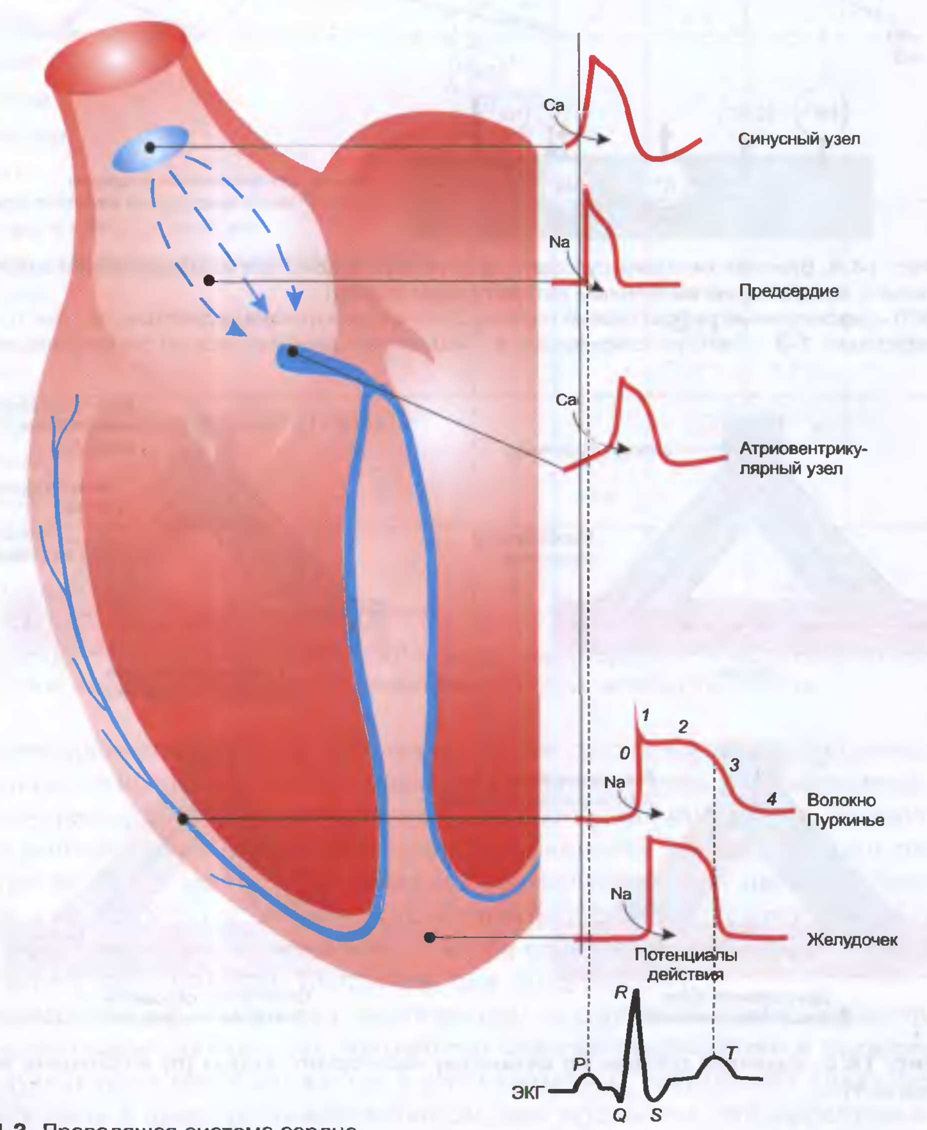


Рис. 14.3. Проводящая система сердца. Обозначения *0–4* те же, что на рис. 14.4.

---

[1] В англоязычной литературе такой тип аритмий известен как *reentry arrhythmias* (от англ. *reentry* – повторное поступление).

[2] Эффективный рефрактерный период характеризуется минимальным временны́м интервалом между двумя стимулами, вызывающими распространяющееся возбуждение (потенциалы действия).

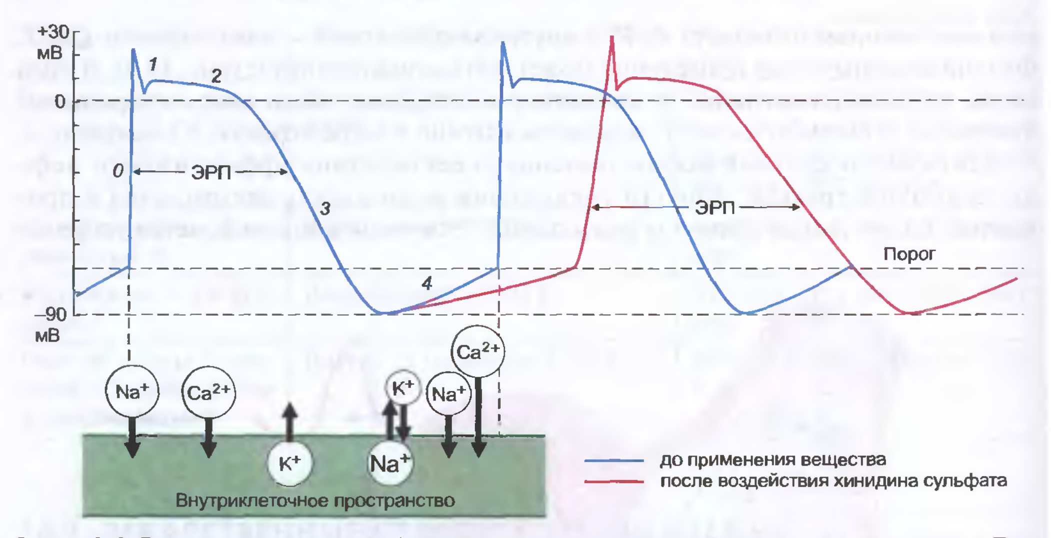


Рис. 14.4. Влияние хинидина сульфата на потенциалы действия изолированного волокна Пуркинье с искусственно вызванным автоматизмом (схема).
ЭРП – эффективный рефрактерный период; *0–4* – фазы потенциала действия: *0* – быстрая деполяризация; *1–3* – фазы реполяризации; *4* – медленная (диастолическая) деполяризация.

а
Волокно Пуркинье
Миофибрилла желудочка
Норма

б
Блок проведения ортодромных стимулов
Зона функционального блока
Замедленное проведение
Односторонний блок (развивается аритмия)

в
Блок проведения орто- и антидромных стимулов
Двусторонний блок (под влиянием хинидина)

г
Облегчение проводимости (под влиянием изадрина)

Рис. 14.5. Развитие аритмии по механизму «повторного входа» (*б*) и принципы ее лечения (*в*, *г*).

нием фазы реполяризации (фазы 2 и 3) и соответственно длительности потенциала действия. На ЭКГ наблюдается уменьшение интервала *Q–T*.

Следует, однако, учитывать, что нарушения ритма сердечных сокращений могут быть связаны с изменением не только функционального состояния непосредственно миокарда и проводящей системы, но и тонуса адренергической и холинергической иннервации сердца (табл. 14.4).

Таблица 14.4. Основная направленность действия ряда противоаритмических средств

Группа, вещество	Блокирующее действие на				
	ионные каналы			рецепторы	
	Na^+	Ca^{2+}	K^+	β-АР	м-ХР
Блокаторы натриевых каналов					
Хинидин	+++		++		+
Новокаинамид	+++		++		
Дизопирамид	+++		++		+
Лидокаин	+				
Флекаинид	+++		+		
Пропафенон	+++				
Этмозин	+++				
Блокаторы калиевых каналов (вещества, пролонгирующие реполяризацию)					
Амиодарон	+	+	+++	++	
Орнид			+++	ч.а.	
Соталол			+++	+++	
Блокаторы кальциевых каналов (L-типа)					
Верапамил	+	+++			
Дилтиазем		++			
β-Адреноблокаторы					
Анаприлин	+			+++	

Примечание. АР – адренорецепторы; ХР – холинорецепторы; ч.а. – частичный агонист. Количеством плюсов отмечена относительная блокирующая активность веществ.

Нейрогенная стимуляция β_1-адренорецепторов сердца ускоряет диастолическую деполяризацию (фаза 4), что приводит к учащению ритма. Проводимость в синусно-предсердном и предсердно-желудочковом узлах улучшается. Укорачиваются реполяризация и продолжительность потенциала действия. Все это способствует развитию аритмий. Не менее важное значение имеют циркулирующие в крови катехоламины, избыточные концентрации которых могут вызывать аритмии. Нарушения ритма возникают и при сенсибилизации адренорецепторов сердца к катехоламинам (например, при гипертиреозе).

Холинергическая иннервация (ацетилхолин) оказывает на многие параметры противоположное влияние. Так, автоматизм синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов снижается и ритм сердечных сокращений урежается. Проводимость в предсердно-желудочковом узле ухудшается, его эффективный рефрактерный период удлиняется, может развиться предсердно-желудочковый блок. В клетках предсердий облегчается проводимость, укорачивается эффективный рефрактерный период. При возбуждении блуждающего нерва наиболее выраженно изменяется функция синусно-предсердного узла.

Таким образом, в формировании различных типов аритмий принимают участие как кардиальные, так и экстракардиальные механизмы.

Для лечения и профилактики нарушений ритма сердечных сокращений используют многие лекарственные средства. Исходя из основной направленности и механизма действия, их можно систематизировать следующим образом[1].

I. Средства, преимущественно блокирующие ионные каналы кардиомиоцитов (проводящей системы сердца и сократительного миокарда)

1. Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства; группа I)

Подгруппа IA (хинидин и хинидиноподобные средства):

Хинидина сульфат Дизопирамид

Новокаинамид Аймалин

Подгруппа IB:

Лидокаин Дифенин

Подгруппа IC:

Флекаинид Пропафенон Этмозин Этацизин

2. Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (группа IV)

Верапамил Дилтиазем

3. Средства, блокирующие калиевые каналы (средства, увеличивающие продолжительность реполяризации и соответственно потенциала действия; группа III)

Амиодарон Орнид Соталол

II. Средства, влияющие преимущественно на рецепторы эфферентной иннервации сердца

Средства, ослабляющие адренергические влияния (группа II)

β-Адреноблокаторы

Анаприлин и др.

Средства, усиливающие адренергические влияния

β-Адреномиметики

Изадрин

Симпатомиметики

Эфедрина гидрохлорид

Средства, ослабляющие холинергические влияния

М-холиноблокаторы

Атропина сульфат

III. Разные средства, обладающие противоаритмической активностью

Препараты калия и магния Сердечные гликозиды Аденозин

Химические средства, обладающие противоаритмической активностью, относятся к разным классам соединений. По фармакологической принадлежности это также представители многих групп веществ. Хинидин, новокаинамид, этмозин,

---

[1] Часто используют следующую классификацию противоаритмических средств (особенно деление на первые 4 группы; см. табл. 14.5):

I группа – блокаторы натриевых каналов (подгруппа IA – хинидин и хинидиноподобные средства; подгруппа IB – лидокаин и дифенин: подгруппа IC – флекаинид, энкаинид и др.);

II группа – средства, угнетающие адренергические влияния на сердце (β-адреноблокаторы);

III группа – средства, увеличивающие длительность процесса реполяризации и удлиняющие потенциал действия (амиодарон, орнид, соталол);

IV группа – средства, блокирующие кальциевые каналы (верапамил);

V группа – брадикардические средства;

VI группа – сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин);

VII группа – средства, усиливающие влияние (тонус) блуждающих нервов при суправентрикулярной тахикардии (мезатон, эдрофоний).

этацизин и аймалин используют только в качестве противоаритмических средств. Калия хлорид назначают при всех случаях гипокалиемии, но в основном при нарушениях сердечного ритма. Лидокаин (ксикаин) известен как местный анестетик, анаприлин (пропранолол) – β-адреноблокатор, препараты сердечных гликозидов являются лекарственными средствами, применяемыми при лечении сердечной недостаточности. Кроме того, противоаритмическими свойствами обладают: противоэпилептические препараты дифенин и карбамазепин; препарат, первоначально рекомендованный для лечения стенокардии, верапамил (изоптин);

Химические структуры некоторых противоаритмических средств

Средства растительного происхождения

Хиндина сульфат

Аймалин

Синтетические средства

Новокаинамид

Этмозин

Этацизин

Верапамил

Амиодарон

орнид (бретилия тозилат), известный в качестве симпатолитического средства. При брадиаритмиях и нарушениях проводимости находят применение м-холиноблокаторы и адреномиметики.

По применению противоаритмические средства могут быть представлены следующими группами.

А. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии
Блокаторы натриевых каналов
Блокаторы кальциевых каналов
Блокаторы калиевых каналов
β-Адреноблокаторы
Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)
Аденозин
Препараты калия и магния

Б. Средства, применяемые при брадиаритмиях и нарушении проводимости
М-холиноблокаторы
β-Адреномиметики

Общая оценка противоаритмических средств складывается из их специфической эффективности при разных видах аритмий и выраженности и частоты неблагоприятных эффектов. Из числа последних особого внимания заслуживает *аритмогенное (проаритмическое) действие*, которое в той или иной степени присуще всем противоаритмическим средствам. Для большинства препаратов этот неблагоприятный эффект колеблется в диапазоне 4–28%. Проявляется он ухудшением течения имеющейся аритмии или появлением новых тахи- или брадиаритмий, экстрасистол, а также развитием синоатриальной или атриовентрикулярной блокады. Нередко это угрожает жизни пациента, например, при возникновении полиморфной желудочковой тахикардии (torsade de pointes), фибрилляции желудочков. Предсказать заранее реакцию больного на назначаемое ему противоаритмическое средство практически невозможно. Поэтому подбор безопасного в отношении аритмогенности препарата и его дозировки следует проводить в клинике при непрерывной регистрации ЭКГ в течение нескольких дней.

14.2.1. СРЕДСТВА, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО БЛОКИРУЮЩИЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ КАРДИОМИОЦИТОВ (ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА И СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА)

Фармакотерапевтический эффект таких противоаритмических средств основан на их способности подавлять автоматизм, влиять на проводимость, пролонгировать эффективный рефрактерный период. Изменение этих параметров обусловлено воздействием препаратов на ионные каналы, что может дополняться их воздействием на рецепторы сердца, иннервируемые адренергическими или холинергическими нервами (табл. 14.4).

Автоматизм клеток сердца под влиянием противоаритмических средств данной группы снижается. В основном это связано с удлинением диастолической деполяризации (фаза 4) и отчасти – с некоторым повышением порога возбудимости. Все это препятствует чрезмерной активации естественных водителей ритма и появлению эктопических очагов возбуждения.

Многие противоаритмические средства, например хинидин, новокаинамид, угнетают *проводимость* (в проводящей системе сердца, в предсердиях, желудочках). Это приводит к снижению скорости быстрой деполяризации (фаза 0) и замедлению процесса деполяризации–реполяризации в целом. На ЭКГ снижение

проводимости отражается удлинением интервала *P—Q* и желудочкового комплекса. Положительное влияние угнетения проводимости проявляется, в частности, в том, что угнетение предсердно-желудочковой проводимости при тахиаритмиях предсердий (например, при трепетаниях, мерцаниях) лимитирует распространение патологически высоких ритмов от предсердий к желудочкам, что имеет важное значение для купирования таких аритмий. Способность угнетать проводимость оказывает положительный эффект и при аритмиях, развивающихся по механизму «повторного входа». В этом случае односторонний блок превращается в двусторонний (см. рис. 14.5).

Важным параметром является также *эффективный рефрактерный период.* Под влиянием многих противоаритмических препаратов (хинидина, хинидиноподобных средств и др.) он увеличивается. Обычно (хотя и необязательно) это связано с увеличением продолжительности потенциала действия, т.е. с замедлением процесса реполяризации. Совершенно очевидно, что удлинение эффективного рефрактерного периода ограничивает частоту распространяющихся стимулов, что сказывается на течении аритмии.

Возбудимость (определяется по порогу потенциала действия) многие препараты снижают.

При использовании противоаритмических средств следует учитывать, что многие из них угнетают *сократимость* миокарда. Выраженное угнетение сократимости миокарда, естественно, отрицательно сказывается на функциональном состоянии сердца, особенно при сердечной недостаточности.

При оценке кардиотропных эффектов противоаритмических средств нельзя не учитывать способность некоторых из них изменять *экстракардиальные влияния*, реализуемые через блуждающие и симпатические нервы. Так, известно, что угнетение передачи с блуждающего нерва на сердце (за счет м-холиноблокирующего действия) повышает синусный ритм, улучшает проводимость в предсердно-желудочковом узле и укорачивает его рефрактерный период. В частности, если речь идет о хинидине и ряде хинидиноподобных веществ, то их ваголитический эффект ослабляет те влияния на сердце, которые обеспечивают противоаритмическое действие этих веществ (см. ниже). Что касается угнетающего влияния отдельных противоаритмических средств из группы блокаторов ионных каналов на адренергическую иннервацию, то оно выражено у них мало (за исключением амиодарона) и не сказывается на основном противоаритмическом эффекте либо незначительно усиливает его.

Таким образом, действие противоаритмических средств может быть связано не только с непосредственным влиянием на ионные каналы кардиомиоцитов, но и с изменением их эфферентной иннервации, что следует учитывать при назначении препаратов и оценке их эффективности.

а) Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства; группа I)

Наиболее типичным представителем противоаритмических средств подгруппы IA является алкалоид коры хинного дерева хинидин (является правовращающим изомером хинина). В медицинской практике используют хинидина сульфат. Блокируя натриевые каналы, хинидин уменьшает входящий натриевый ток, генерирующий потенциал действия (фаза 0). Хинидин действует на все отделы сердца. Вследствие угнетения автоматизма, увеличения длительности реполяризации и соответственно потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, а также снижения проводимости хинидин эффективен при аритмиях, свя-

занных с нарушением автоматизма и проводимости (табл. 14.5). На ЭКГ наблюдается небольшое удлинение *P–R, QRS, Q–T*.

Хинидин угнетает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце (за счет м-холиноблокирующих свойств), а также несколько уменьшает кардиотропные симпатические (адренергические) влияния. Блокирующее воздействие на α-адренорецепторы проявляется также в отношении периферических сосудов (несколько снижается общее периферическое сопротивление). Следует учитывать, что хинидин заметно снижает сократимость миокарда.

Назначают хинидин обычно внутрь. Он полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Инактивируется препарат в печени, в связи с чем продолжительность его действия в значительной степени зависит от функции печени (обычно 6—8 ч). Неизмененный хинидин (~ 20%) и продукты его превращения выводятся в основном почками (см. табл. 14.6). Имеются препараты хинидина пролонгированного действия.

При применении хинидина могут возникать различные побочные и токсические эффекты: звон в ушах, головная боль, нарушение зрения. Нередко наблюдаются диарея, тошнота, рвота. Иногда отмечается идиосинкразия. Тяжелым осложнением является тромбоцитопеническая пурпура[1]. Возможны предсердно-желу-

Таблица 14.5. Влияние ряда противоаритмических средств на электрофизиологические параметры сердца

Группа (подгруппа)	Влияние на сердце (основные изменения электрофизиологических параметров)
Блокаторы натриевых каналов	
IA: хинидин, новокаинамид, дизопирамид	Снижают автоматизм[1]; замедляют проводимость; *пролонгируют реполяризацию и увеличивают ЭРП*
IB: лидокаин, дифенин	Снижают автоматизм[1]; незначительно влияют на проводимость; *ускоряют реполяризацию*
IC: флекаинид, пропафенон[3]	Снижают автоматизм[1]; значительно угнетают проводимость; *мало влияют на реполяризацию и ЭРП*
Блокаторы кальциевых каналов (L-типа)	
Верапамил, дилтиазем	Снижают автоматизм[2]; значительно снижают проводимость; увеличивают ЭРП (в АВ-узле)
Блокаторы калиевых каналов (средства, пролонгирующие реполяризацию)	
Амиодарон[4]	Снижает автоматизм[1,2]; замедляет проводимость; пролонгирует реполяризацию и увеличивает ЭРП
β-Адреноблокаторы	
Анаприлин, метопролол	Снижают автоматизм[1,2]; замедляют проводимость; увеличивают ЭРП (в АВ-узле)

[1] Данные для волокон Пуркинье.
[2] Данные для синусного узла.
[3] К этой группе относят также препараты смешанного типа действия этмозин (IC/IB/IA) и этацизин (IC/IV).
[4] Представителями этой группы являются также орнид (бретилий) и препарат смешанного типа действия (II/III) соталол (соталекс).

Примечание. АВ – атриовентрикулярный; ЭРП – эффективный рефрактерный период.

---

[1] Геморрагический синдром при низком содержании тромбоцитов.

Таблица 14.6. Фармакокинетика противоаритмических средств (при энтеральном введении)

Группа, препарат	Начало действия, ч	Время достижения максимальной концентрации в крови, ч	Длительность действия, ч	$t_{1/2}$, ч	Связывание с белками плазмы крови, %
IA. Хинидин	0,5	2–4	6–8	6–7	60–80
Новокаинамид	0,5	0,5–1,5	3	2,5–4,5	15–20
Дизопирамид	0,5	2	6–7	4–10	20–60
IB. Лидокаин[1]	Очень быстрое		0,25[2]	1–2	60–80
Дифенин	0,5–1	12	24	6–24	87–93
Мексилетин	0,5–1	2–4	8–12	8–10	55–65
IC. Флекаинид	0,5	3–4	12	10–16	75–85
Пропафенон	0,5–1	2–3	8	5–8[3]	97
Этмозин	2	0,8–2	10–24	(10–32)[4]	95
II. Пропранолол	1	1–1,5	6	3–6	80–90
Метопролол	1	3–6	12	3–4	10–12
Атенолол	1	2–4	24	5–10	< 5
III. Амиодарон	7–21 дней	5–6		25–100 дней	99
Орнид (бретилий)	6–8	3	6–8	5–10	0–8
Соталол	1	2,5–4	~ 12	8–12	0
IV. Верапамил	1,5–2	5	6–8	4–8	90
Дилтиазем	0,5	3–5	6	5	80

[1] Лидокаин вводили внутривенно, остальные препараты – *per os*.
[2] После прекращения внутривенной инфузии.
[3] При быстром метаболизме препарата.
[4] При медленном метаболизме препарата.

дочковый и межжелудочковый блоки, а также токсическая тахиаритмия. Хинидин снижает артериальное давление (падает общее периферическое сопротивление сосудов). При наличии в ушках сердца тромбов иногда наблюдаются эмболии (при переходе от мерцания предсердий к синусному ритму).

Новокаинамид (прокаинамида хлорид) по фармакологическим свойствам, влиянию на электрофизиологические параметры и показаниям к применению сходен с хинидином. Сократимость миокарда он снижает в меньшей степени, чем хинидин. Характеризуется менее выраженной, чем у хинидина, ваголитической активностью (сочетается небольшое м-холиноблокирующее и ганглиоблокирующее действие); уменьшает симпатические влияния на сердце. α-Адреноблокирующим эффектом не обладает. Вводят новокаинамид энтерально и парентерально (внутривенно, внутримышечно). Из желудочно-кишечного тракта всасывается быстрее, чем хинидин. По скорости метаболизма новокаинамида у разных пациентов выделяют медленных и быстрых «ацетиляторов», у которых существенно различается продолжительность действия препарата. Выводится почками.

Новокаинамид переносится, как правило, хорошо. Аналогично хинидину может вызывать выраженное нарушение проводимости. Сходен с хинидином по аритмогенному действию. Артериальное давление при назначении внутрь снижает в меньшей степени, чем хинидин. Однако в ряде случаев новокаинамид может быть причиной тошноты, рвоты, диареи, судорог. Многие нежелательные реакции на новокаинамид больше выражены при его парентеральном введении

(особенно внутривенном), чем при энтеральном. Основной проблемой является возможность гиперчувствительности к новокаинамиду, что проявляется лихорадкой, болями в области суставов и мышц, кожной сыпью, редко — агранулоцитозом и развитием синдрома типа красной волчанки.

Хинидин и новокаинамид противопоказаны при идиосинкразии и предсердно-желудочковом блоке. Больным с сердечной недостаточностью, гипотоническими состояниями эти вещества следует назначать с осторожностью.

Выраженное противоаритмическое действие оказывает дизопирамид (ритмилен). Действует аналогично хинидину на все отделы сократительного миокарда и проводящей системы.

Хорошо всасывается из кишечника. Выводится в основном почками. Применяют препарат чаще при желудочковых аритмиях. Он существенно снижает сократительную активность миокарда, что необходимо учитывать при назначении дизопирамида. К числу отрицательных его свойств относится также выраженная м-холиноблокирующая активность, что может приводить к сухости слизистой оболочки ротовой полости, глаз, нарушению аккомодации, задержке мочеотделения. Возможны также тошнота, рвота.

Аймалин (аритмал) – алкалоид раувольфии змеевидной. Изменяет основные функциональные параметры сердца подобно хинидину, однако сократимость миокарда уменьшает незначительно. Системное артериальное давление аймалин снижает несущественно, может улучшать коронарное кровообращение. В отличие от резерпина, получаемого из того же растительного сырья, успокаивающим и симпатолитическим эффектами аймалин не обладает. Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо, поэтому его целесообразно вводить парентерально (внутримышечно и внутривенно); $t_{1/2}$ = 15 ч. Применяют аймалин при экстрасистолах, пароксизмальной мерцательной аритмии предсердий. Переносится он обычно хорошо. Иногда вызывает диспепсические явления, общую слабость.

К средствам, блокирующим натриевые каналы, относятся также лидокаин, мексилетин и дифенин. Однако по ряду свойств они несколько отличаются от хинидина, в связи с чем их выделяют в группу IB.

Лидокаин (ксикаин, ксилокаин) применяется не только как местный анестетик, но и как противоаритмическое средство. При резорбтивном действии он оказывает угнетающее влияние на автоматизм (снижается скорость фазы 4 – диастолической деполяризации). Это происходит в волокнах Пуркинье и в мышце желудочков, но не в синусно-предсердном узле. Отмеченное влияние проявляется подавлением эктопических очагов возбуждения. На скорость быстрой деполяризации (фаза 0) он не влияет или незначительно снижает ее (в волокнах Пуркинье). В отличие от хинидина длительность потенциала действия (т.е. фазы реполяризации) и в небольшой степени эффективный рефрактерный период лидокаин уменьшает (преимущественно в проводящей системе и мышце желудочков). На ЭКГ отмечается укорочение интервала *Q–T*. Сократимость миокарда лидокаин не изменяет или несколько снижает. Ваголитические свойства у него отсутствуют. На гемодинамику оказывает незначительное влияние. Вводят лидокаин обычно внутривенно (дробно или путем постоянной инфузии). Препарат характеризуется быстро развивающимся и кратковременным эффектом (после однократного введения действует в течение 10–20 мин). Бóльшая часть лидокаина инактивируется в печени. При патологии печени или нарушении ее кровоснабжения скорость метаболизма препарата снижается. Основное показание к применению – желудочковые аритмии (экстрасистолы и тахикардия, возникающие при инфаркте миокарда, операциях на открытом сердце, в послеоперационном периоде). Переносится препарат обычно хорошо.

Производным лидокаина является противоаритмическое средство **мексилетин**. В отличие от лидокаина это стойкое соединение, эффективное при энтеральном введении. Мексилетин хорошо всасывается из кишечника. Действует длительно (6–8 ч), однако терапевтическая широта его небольшая. Может вызывать побочные эффекты со стороны сердца и гемодинамики, а также неврологические нарушения. Применяется при желудочковой экстрасистолии.

Дифенин (дифенилгидантоин, фенитоин) является противоэпилептическим средством. Вместе с тем у него выражена и противоаритмическая активность, которая по электрофизиологическим характеристикам аналогична таковой лидокаина. Препарат уменьшает скорость диастолической деполяризации волокон Пуркинье (но не синусно-предсердного узла) и, следовательно, подавляет их автоматизм. Практически не влияет на проводимость, однако в случае исходного угнетения может ее улучшить. Подобно лидокаину, дифенин укорачивает потенциал действия в большей степени, чем эффективный рефрактерный период. Сокращает интервал *Q–T*. Таким образом, дифенин сходен с хинидином только по способности подавлять автоматизм. На сократительную активность миокарда и артериальное давление выраженного эффекта в терапевтических дозах не оказывает. В результате воздействия на ЦНС снижает импульсацию в эфферентных адренергических волокнах, иннервирующих сердце.

Дифенин всасывается из желудочно-кишечного тракта медленно и неполно. Снижение содержания дифенина в плазме происходит медленно, поэтому возможна кумуляция. Основное количество дифенина инактивируется в печени (> 95%). Продукты его превращения выделяются почками.

Вводят дифенин внутрь и иногда внутривенно (в виде натриевой соли).

Заслуживает внимания применение дифенина при тахиаритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов. В этих случаях дифенин устраняет или уменьшает нарушения ритма благодаря подавлению автоматизма, но не углубляет угнетающее действие сердечных гликозидов на проводимость и не устраняет их положительный инотропный эффект. Активен дифенин и при желудочковых аритмиях иного генеза.

При внутривенном применении дифенина возможны остро возникающие побочные эффекты – аритмии, гипотензия. При длительном энтеральном введении препарата наблюдаются различные неблагоприятные эффекты, отмеченные ранее (см. главу 9).

Блокаторы натриевых каналов группы IC включают флекаинид, пропафенон. К этой группе можно отнести также препараты смешанного типа действия этмозин (IC/IB/IA) и этацизин (IC/IV). Действуют они на все отделы сердца. Их назначают при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях. Однако применять эти препараты следует с осторожностью, так как они обладают выраженной аритмогенной (проаритмической) активностью. При желудочковых тахиаритмиях их применяют по жизненным показаниям в случае неэффективности других противоаритмических средств. Использование препаратов группы IC в постинфарктном периоде для профилактики желудочковых тахиаритмий нецелесообразно, так как частота летальных исходов на фоне их действия повышается (по сравнению с таковой у больных, принимавших плацебо).

Флекаинида ацетат вызывает выраженное угнетение проводимости. Это проявляется в снижении скорости быстрой деполяризации (V_{max}). Понижается также проводимость в атриовентрикулярном узле, пучке Гиса, волокнах Пуркинье и желудочках сердца. На ЭКГ это проявляется увеличением интервала *P–R* и комплекса *QRS*.

Скорость реполяризации в желудочках флекаинид не изменяет. Автоматизм синоатриального узла незначительно угнетает. Сократимость миокарда снижает в небольшой степени.

Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта. При первом прохождении через печень практически не подвергается биотрансформации. Неизмененный препарат и метаболиты выделяются почками.

Применяют флекаинид при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Вводят внутрь и иногда внутривенно. Из побочных эффектов нередко наблюдаются головокружение, нарушение зрения, тошнота, головная боль, диспноэ. Аритмогенный эффект возникает у 4–15% пациентов.

Препарат противопоказан при выраженном сердечном блоке и кардиогенном шоке. К этой же группе относится пропафенон (ритмонорм). Наряду с блокированием натриевых каналов он обладает также некоторым β-адреноблокирующим эффектом и маловыраженным угнетающим влиянием на кальциевые каналы. Процессы ассоциации–диссоциации вещества в натриевых каналах протекают медленно. Препарат угнетает автоматизм синоатриального и эктопических узлов. Снижает проводимость в атриовентрикулярном узле, предсердиях, желудочках, в системе волокон Гиса–Пуркинье. Увеличивает эффективный рефрактерный период (в предсердиях, пучке Гиса, волокнах Пуркинье, желудочках). На ЭКГ отмечается увеличение интервала *P–R* и комплекса *QRS*. Снижение сердечного выброса проявляется на фоне сердечной недостаточности.

Препарат хорошо всасывается из кишечника, но при прохождении через печеночный барьер значительная его часть метаболизируется. Поэтому биодоступность пропафенона невелика и варьирует в значительных пределах (3–40%). Выделяют группы пациентов с быстрым (90%) и медленным (10%) метаболизмом пропафенона. $t_{1/2}$ для первой группы равно 5,5 ч, а для второй – 17,2 ч. Различия в скорости метаболизма обусловлены генетически.

Применяют пропафенон в основном при наджелудочковых аритмиях, а также при желудочковых аритмиях в случае неэффективности других препаратов (назначают внутрь и иногда внутривенно).

Побочные эффекты наблюдаются часто (у $^1/_3$–$^1/_5$ пациентов). Отмечаются тошнота, рвота, запор, бронхоспазм, слабость, утомляемость и др. Выражено аритмогенное действие.

Пропафенон противопоказан при выраженном нарушении проводимости, при сердечной недостаточности, кардиогенном шоке.

К этой группе можно отнести и производные фенотиазина этмозин (морицизина гидрохлорид) и этацизин. Оба являются препаратами смешанного типа действия. Этмозин сочетает в себе характеристики всех 3 подгрупп блокаторов натриевых каналов (IC, IB, IA). Этацизин блокирует не только натриевые, но и кальциевые каналы (IC, IV).

Этмозин угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье. Практически не изменяет скорость реполяризации.

Артериальное давление и частоту сердечных сокращений незначительно повышает. Несколько улучшает коронарное кровообращение. На сократительную активность миокарда существенного влияния не оказывает.

Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность примерно 40%. Почти полностью метаболизируется в печени. Выделяются метаболиты почками.

Препарат эффективен при желудочковых и наджелудочковых аритмиях. Однако, учитывая высокую аритмогенную активность этмозина, его рекомендуют

применять только при желудочковых аритмиях в случае неэффективности других противоаритмических препаратов.

Побочные эффекты наблюдаются у 2–5% больных. Отмечаются головокружение, головная боль, утомляемость, диспноэ, учащенное сердцебиение, парестезии, боли в области живота, миалгия, диарея и др.

Выраженной противоаритмической активностью обладает этацизин. Оказывает угнетающее влияние на проводимость. Благодаря блокирующему влиянию на кальциевые каналы снижает сократительную активность миокарда.

Показания и противопоказания к применению аналогичны таковым для этмозина. Побочные проявления наблюдаются чаще, чем у этмозина (головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, парестезии и др.). Наиболее часто неблагоприятные эффекты (в том числе кардиальные и гемодинамические) наблюдаются при внутривенном введении этацизина. Поэтому более безопасно назначать препарат энтерально.

К блокаторам натриевых каналов (очевидно к группе IC) относится также аллапинин. Он является гидробромидом алкалоида лаппаконитина. В эксперименте изучен недостаточно хорошо. Замедляет проведение возбуждения по предсердиям и желудочкам. Сократительную активность миокарда практически не снижает. Гипотензию не вызывает. Применяют при наджелудочковых и желудочковых экстрасистолах и тахиаритмиях. Вводят внутрь. Аллапинин часто вызывает побочные эффекты (головокружение, диплопию, головную боль, аритмии, аллергические реакции и др.).

б) Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа[1] (антагонисты кальция, блокаторы медленных кальциевых каналов; группа IV)

Ионы кальция играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Известно, что деятельность сердца и тонус кровеносных сосудов в большой степени зависят от обмена ионов кальция, в частности от вне- и внутриклеточного их распределения. Поэтому возможность управления кинетикой ионов кальция представляет значительный интерес. Одним из таких путей является блокирование кальциевых каналов. За последнее время созданы и широко применяются в медицинской практике многие блокаторы кальциевых каналов.

Исходя из химической структуры, блокаторы кальциевых каналов L-типа подразделяют на следующие группы:

дифенилалкиламины (верапамил);
бензотиазепины (дилтиазем);
дигидропиридины (нифедипин, исрадипин, никардипин, нимодипин, амлодипин);
дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин).

К числу блокаторов кальциевых каналов, обладающих выраженной противоаритмической активностью (группа IV), относятся верапамил (изоптин, финоптин), дилтиазем (кардил) и ряд других препаратов. Они эффективны также при коронарной недостаточности, а дилтиазем – и при артериальной гипертензии.

Основное действие блокаторов кальциевых каналов проявляется в угнетении входящего медленного кальциевого тока (затрудняют вход внеклеточных ионов

---

[1] Выделяют несколько разновидностей кальциевых каналов. К основным относятся: L (от англ. *large* – большой; имеется в виду проводимость каналов), T (от англ. *transient* – скоротечный; имеется в виду время открывания каналов), N (от англ. *neuronal* – нейрональный; имеется в виду преимущественное распределение каналов). Кроме того, выделяют P-каналы (обнаружены в клетках Пуркинье мозжечка) и др. В сердце и гладких мышцах в основном представлены L-каналы.

кальция внутрь клетки), обусловленном преимущественно блоком потенциалзависимых кальциевых каналов. Последние открываются при деполяризации клеточной мембраны. Следует отметить, что препараты разной структуры имеют свои места связывания в кальциевых каналах. Кальциевые каналы, регулируемые рецепторами, блокируются в меньшей степени. В итоге происходят угнетение проводимости и увеличение эффективного рефрактерного периода в предсердно-желудочковом узле (препараты мало влияют на волокна Пуркинье). Благодаря этому эффекту блокаторы кальциевых каналов препятствуют поступлению к желудочкам сердца стимулов чрезмерно высокой частоты, что нормализует их деятельность. Кроме того, блокаторы кальциевых каналов подавляют автоматизм синусно-предсердного узла, снижая скорость диастолической деполяризации (фаза 4). Преимущественное их влияние на синусно-предсердный и предсердно-желудочковый узлы обусловлено активацией обоих узлов входяшим кальциевым током.

Угнетение тока ионов кальция в мышечные клетки проявляется также в снижении сократимости миокарда и расширении коронарных сосудов (в меньшей степени — периферических).

К числу широко применяемых при аритмии препаратов относится верапамил. Он хорошо всасывается из кишечника.Выделяется с мочой и желчью в неизмененном виде (3—4%) и в виде конъюгатов.

Применяют верапамил при суправентрикулярных аритмиях (пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии) и стенокардии. Вводят внутрь и внутривенно.

Возможны побочные эффекты (гипотензия, усиление сердечной недостаточности, атриовентрикулярная блокада, тошнота, рвота, головокружение, аллергические реакции).

К блокаторам кальциевых каналов, обладающим противоаритмической активностью, относится также дилтиазем. Он хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Активно ацетилируется. Дилтиазем и его метаболиты выделяются преимущественно кишечником.

К побочным эффектам дилтиазема относятся головная боль, головокружение, учащенное сердцебиение, тахикардия, слабость, мышечные спазмы, отеки и др.

в) Блокаторы калиевых каналов (средства, пролонгирующие реполяризацию, увеличивающие продолжительность потенциала действия; группа III)

Одним из таких препаратов является амиодарон (кордарон). Он обладает противоаритмической активностью. Эффективен также при лечении коронарной недостаточности. Противоаритмическое действие развивается медленно. При длительном применении амиодарон вызывает увеличение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий, предсердно-желудочкового узла и желудочков. Реполяризация соответственно замедляется. На ЭКГ увеличивается интервал *Q—T*. Основой противоаритмической активности амиодарона является снижение автоматизма, проводимости и возбудимости синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов. Механизм увеличения продолжительности потенциала действия связан с блоком калиевых каналов (снижается выведение ионов калия из кардиомиоцитов). Кроме того, амиодарон блокирует натриевые каналы, а также вызывает неконкурентный блок β-адренорецепторов и в небольшой степени кальциевых каналов, т.е. сочетает свойства препаратов I, II, III и IV групп.

Положительное его влияние при стенокардии связано главным образом с уменьшением потребности миокарда в кислороде. Амиодарон снижает адренергические влияния на сердце и коронарные сосуды (благодаря неконкурентному блоку α- и β-адренорецепторов), является антагонистом глюкагона и слабым блокатором кальциевых каналов. Урежает частоту сердечных сокращений и снижает артериальное давление. Несколько улучшает коронарное кровообращение, уменьшая сопротивление коронарных сосудов.

Всасывается амиодарон из желудочно-кишечного тракта примерно на 50%. Вводится один раз в сутки. Максимальный эффект развивается через несколько недель[1]. Метаболизируется в печени. Выделяется медленно, главным образом кишечником. Применяют при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях (рис. 14.6), а также при стенокардии.

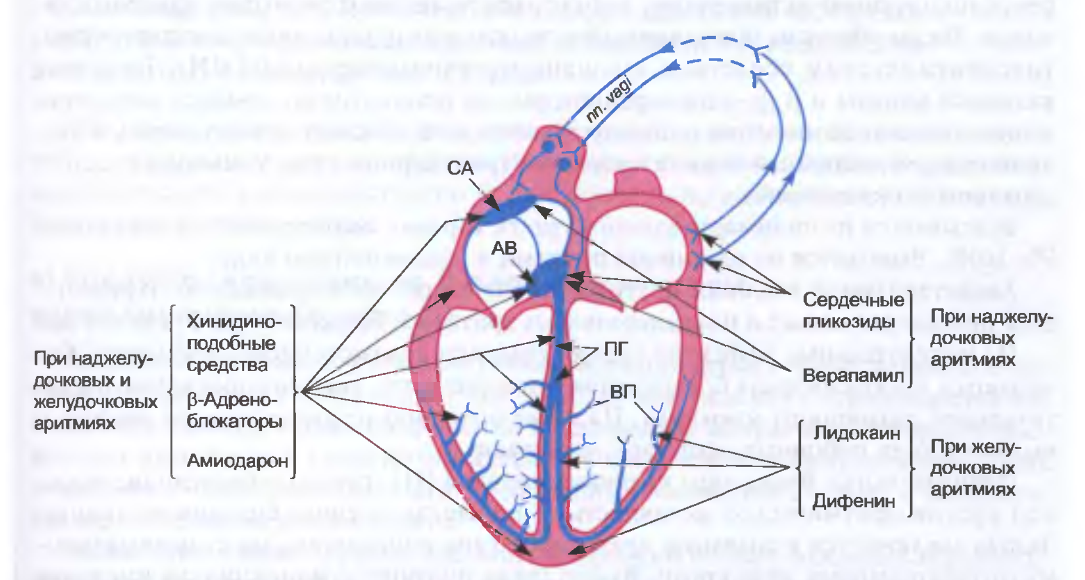


Рис. 14.6. Основная направленность действия ряда средств с противоаритмической активностью и их применение (при тахиаритмиях и экстрасистолиях).
СА – синоатриальный узел (синусно-предсердный узел); АВ – атриовентрикулярный узел (предсердно-желудочковый узел); ПГ – пучок Гиса (предсердно-желудочковый пучок) и его ветви; ВП – волокна Пуркинье.

Из побочных эффектов возможны диспепсические явления, чрезмерная брадикардия, предсердно-желудочковый блок, обратимое отложение микрокристаллов препарата в роговице, пигментация кожи (окрашивается в серо-голубой цвет), фотодерматиты, дисфункция щитовидной железы. Иногда развивается фиброз легких. В больших дозах может вызывать разнообразные неврологические нарушения (парестезии, тремор и др.). Следует учитывать, что после отмены препарата побочные эффекты могут сохраняться довольно длительно.

К этой же группе относится симпатолитик орнид[2] (см. главу 4; 4.3), используемый в качестве противоаритмического средства. Он вызывает увеличение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода

[1] При внутривенном введении эффект развивается быстро (в течение 1–2 ч).
[2] Орнид выпускается в виде бромида. Аналогичный препарат в виде п-толуол-сульфоната (тозилата) получил название бретилия тозилат.

в волокнах Пуркинье и мышце желудочков. Уменьшает частоту синусного ритма. Угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле. Сократимость миокарда не изменяет.

Из желудочно-кишечного тракта орнид всасывается плохо, поэтому его вводят внутривенно или внутримышечно. Выводится преимущественно в неизмененном виде почками.

Применяется при желудочковых аритмиях, устойчивых к другим противоаритмическим препаратам.

Среди нежелательных эффектов – гипотензия, в том числе ортостатическая, тошнота, рвота, а также болевые ощущения в области околоушных желез.

К представителям этой группы можно отнести и соталол (соталекс), который представляет собой смесь изомеров. L-соталол обладает неизбирательной β-адреноблокирующей активностью, а d-соталол является блокатором калиевых каналов. Таким образом, применяемый в практике рацемат соталола является противоаритмическим средством смешанного типа действия (II/III). Блокируя калиевые каналы и β_1,β_2-адренорецепторы, он пролонгирует процесс реполяризации, угнетает автоматизм синоатриального узла, снижает проводимость и увеличивает рефрактерный период в атриовентрикулярном узле. Уменьшает частоту сердечных сокращений.

Всасывается из пищеварительного тракта хорошо. Биодоступность составляет 90–100%. Выводится из организма почками в неизмененном виде.

Характеризуется высокой противоаритмической эффективностью. Применяется при желудочковых и наджелудочковых аритмиях. Вводят внутрь 2 раза в сутки.

Из нежелательных эффектов следует отметить аритмогенность препарата. Отмечаются также синусная брадикардия, утомляемость, диспноэ, снижение сократительной активности миокарда. На фоне почечной недостаточности частота и выраженность побочных эффектов нарастают.

Избирательные блокаторы калиевых каналов (III группа), обладающие высокой противоаритмической активностью, привлекают сейчас большое внимание. Задача заключается в создании препаратов типа амиодарона, но с минимальными отрицательными эффектами. Важно также получить соединения, не имеющие в молекуле атомов йода и не нарушающие функцию щитовидной железы. Одним из таких препаратов является дофетилид (тикозин). Он обладает избирательным и выраженным блокирующим влиянием на калиевые каналы сердца. На натриевые и кальциевые каналы, α- и β-адренорецепторы не действует. Пролонгирует эффективный рефрактерный период, удлиняет реполяризацию и соответственно увеличивает продолжительность вызванных потенциалов действия. Проводимость импульсов по желудочкам не изменяет. Оказывает небольшое отрицательное хронотропное действие.

Не снижает сократительную активность миокарда. Интервал *P–R* и комплекс *QRS* не изменяются. На системную гемодинамику практически не влияет. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность > 90%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч, а стабильная концентрация – через 2–3 дня; $t_{1/2} \approx 10$ ч.

Частично метаболизируется в печени (около 20%). Выделяются неизмененное вещество и метаболиты преимущественно почками. Применяется дофетилид в основном при суправентрикулярных аритмиях (мерцаниях, трепетаниях предсердий).

Основной недостаток препарата – возможность развития выраженных желудочковых тахиаритмий. Возможны также нарушение проводимости, брадикардия.

Из некардиальных побочных эффектов отмечаются головная боль, головокружение, боли в области грудной клетки и др.

К этой группе относится и нибентан. Это активный блокатор калиевых каналов, применяемый для купирования пароксизмов суправентрикулярных аритмий (тахикардии, мерцаний и трепетаний предсердий). Вводят внутривенно при обязательном мониторном контроле ЭКГ (в течение 1 сут). Связано последнее с тем, что нибентан обладает высокой аритмогенностью.

Как уже упоминалось, d-соталол является избирательным блокатором калиевых каналов. Он проходит клинические испытания в качестве противоаритмического средства.

14.2.2. СРЕДСТВА, ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОТОРЫХ СВЯЗАНО С ИХ ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА РЕЦЕПТОРЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ИННЕРВАЦИИ СЕРДЦА

Противоаритмическое действие веществ данной группы связано в основном с устранением или усилением эфферентных нейрогенных влияний на сердце. Осуществляется это преимущественно за счет взаимодействия веществ с адрено- или холинорецепторами сердца.

а) Средства, влияющие на β-адренорецепторы кардиомиоцитов (группа II)

Как известно, важную роль в регуляции функции сердца играет адренергическая (симпатическая) иннервация (табл. 14.7). Ее возбуждение сопровождается повышением частоты и силы сокращений предсердий и желудочков. Скорость проведения импульсов в синусно-предсердном и предсердно-желудочковом узлах возрастает. Повышается автоматизм. Указанные изменения связаны с возбуждением β_1-адренорецепторов сердца.

Повышение тонуса адренергической иннервации и высвобождение значительных количеств адреналина из надпочечников, как и повышение чувствительности миокарда к катехоламинам, могут быть причиной аритмий сердца, поэтому в качестве противоаритмических средств большой интерес представляют β-адреноблокаторы (группа II; см. главу 4; 4.2). Широкое распространение в медицинской практике получил анаприлин (пропранолол, индерал). Его антиаритмическая активность в основном связана с тем, что он блокирует β-адренорецепторы и тем самым устраняет влияние на сердце адренергической иннервации, а также циркулирующего в крови адреналина. При этом подавляется активность синусного узла, а также эктопических очагов возбуждения. В очень высоких дозах анаприлин оказывает маловыраженное угнетающее действие на натриевые каналы, но практического значения это не имеет. В целом анаприлин урежает ритм сердечных сокращений, увеличивает эффективный рефрактерный период предсердно-желудочкового узла, уменьшает автоматизм клеток сердца, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле и снижает возбудимость. Применение анаприлина сопровождается угнетением сократимости миокарда. Работа сердца при этом понижается. Применяют анаприлин при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях.

В качестве противоаритмических средств используют также β_1-адреноблокаторы (например, талинолол, атенолол, метопролол) и β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол) (см. главу 4; 4.2). Досто-

Таблица 14.7. Влияние адренергической и холинергической иннервации на функции сердца

Отдел сердца	Параметр	Адренергические стимулы[3]	Холинергические стимулы[2]
Синусно-предсердный узел	Частота сердечных сокращений Автоматизм Эффективный рефрактерный период Скорость проведения	Повышение Повышение Укорочение Увеличение	Урежение Снижение Укорочение Уменьшение
Мышцы предсердий	Автоматизм[1] Эффективный рефрактерный период Скорость проведения Сократимость	Повышение Укорочение Увеличение Повышение	Снижение Укорочение Уменьшение Снижение
Предсердно-желудочковый узел	Автоматизм Эффективный рефрактерный период Скорость проведения	Повышение Укорочение Увеличение	Снижение Удлинение Уменьшение
Пучок Гиса (предсердно-желудочковый пучок) – волокна Пуркинье	Автоматизм Скорость проведения Эффективный рефрактерный период	Повышение Увеличение Укорочение или отсутствие изменений	Считается, что эти отделы не имеют холинергической иннервации
Мышцы желудка	Эффективный рефрактерный период Скорость проведения Автоматизм Сократимость	Укорочение Увеличение Повышение Повышение	

[1] Автоматизм эктопических узлов возбуждения.

[2] Подобным образом действуют и β-адреномиметики.

[3] Подобным образом действуют м-холиномиметики и антихолинэстеразные средства.

инством последнего является то, что он в меньшей степени угнетает сократительную активность миокарда (благодаря наличию симпатомиметического действия).

При брадиаритмиях и нарушении проводимости, например при предсердно-желудочковом блоке, могут быть эффективны вещества, стимулирующие β-адренорецепторы сердца. Уже было отмечено, что повышение тонуса адренергической иннервации облегчает проведение возбуждения по сердцу. С этой целью вводят β-*адреномиметики* (изадрин) или α-, β-*адреномиметики* (адреналина гидрохлорид), а также *симпатомиметики* (эфедрина гидрохлорид) (см. табл. 14.7).

б) Средства, влияющие на м-холинорецепторы кардиомиоцитов

Существенное влияние на сердце оказывает и холинергическая иннервация. Правый блуждающий нерв вызывает угнетение синусно-предсердного узла, а левый – предсердно-желудочкового узла. При повышении тонуса блуждающих нервов происходит снижение частоты сердечных сокращений, уменьшается сократимость предсердий и, возможно, желудочков. Автоматизм клеток предсердий снижается, скорость проведения в предсердно-желудочковом узле падает. При чрезмерно высоком тонусе блуждающего нерва может возникнуть предсердно-желудочковый блок. В случае развития синусно-предсердной или предсердно-желу-

дочковой блокады, а также при брадиаритмиях показаны вещества, устраняющие тормозные влияния блуждающих нервов на сердце, — м-холиноблокаторы. Из них иногда применяют атропин. Более целесообразно назначение четвертичных аммониевых солей атропина и скополамина (или других м-холиноблокаторов), не проникающих в ЦНС.

В некоторых случаях, например при суправентрикулярных аритмиях, возникает необходимость повысить тонус (эффект) блуждающих нервов. Из лекарственных средств для этих целей иногда используют короткодействующий антихолинэстеразный препарат эдрофоний или вазопрессорные средства из группы α-адреномиметиков (мезатон). Как известно, эдрофоний стабилизирует эндогенный ацетилхолин и тем самым усиливает вагусные влияния. Мезатон рефлекторно тонизирует блуждающие нервы в результате повышения артериального давления. Эти вещества опосредованно влияют на холинорецепторы, повышая концентрацию медиатора ацетилхолина в синаптической щели и тем самым усиливая его эффект.

Более подробные сведения об адреномиметических, адреноблокирующих, симпатомиметических, холиноблокирующих и антихолинэстеразных средствах представлены в соответствующих разделах.

14.2.3. РАЗНЫЕ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

При многих нарушениях ритма сердечных сокращений, особенно связанных с уменьшением содержания ионов калия в плазме крови (например, при применении некоторых диуретиков) и в миокарде (при передозировке сердечных гликозидов), эффективен калия хлорид. Ионы калия действуют на сердце подобно ацетилхолину или раздражению блуждающего нерва. Они вызывают урежение ритма сердечных сокращений, снижают сократительную активность, угнетают проводимость, автоматизм и возбудимость миокарда. Кардиотропное влияние ионов калия атропином не устраняется. В малых концентрациях ионы калия расширяют коронарные сосуды, а в больших — суживают их. Из желудочно-кишечного тракта ионы калия всасываются быстро и полно. Выделяются почками. Вводят растворы калия хлорида внутрь и внутривенно. При передозировке возникают парестезии, диспепсические расстройства, угнетение предсердно-желудочковой проводимости вплоть до полного блока, нарушение функции почек.

Калий входит в состав ряда комбинированных препаратов, например таблеток «Аспаркам», панангина (см. раздел 1 данной главы) и так называемой поляризующей смеси. Последняя состоит из калия хлорида, глюкозы и инсулина. Поляризующую смесь используют для устранения аритмий при инфаркте миокарда, эктопических аритмиях, нарушениях ритма сердечных сокращений, связанных с передозировкой сердечных гликозидов, и др.

Противоаритмической активностью обладают и препараты магния (магния сульфат, магния хлорид, магния оротат, магния аспарагинат). Они особенно эффективны при гипомагниемии. Внутривенно магния сульфат (хлорид) применяют при отравлении сердечными гликозидами и при мультиформной желудочковой тахикардии.

При некоторых аритмиях используют также сердечные гликозиды (преимущественно препараты наперстянки). Основное показание к их применению — суправентрикулярные тахиаритмии (пароксизмальная тахикардия, трепетание и мерцание предсердий).

Механизм противоаритмического действия этих препаратов включает ряд компонентов. Так, возникающее под влиянием сердечных гликозидов замедление

ритма сокращений желудочков при высокой частоте сокращений предсердий происходит в результате угнетения ими проводимости в предсердно-желудочковом узле и увеличения его эффективного рефрактерного периода.

Высокая эффективность сердечных гликозидов при трепетании предсердий связана с тем, что, тонизируя блуждающий нерв, они укорачивают эффективный рефрактерный период предсердий. Это приводит к тому, что трепетание переходит в мерцание предсердий (более высокая частота сокращений, чем при трепетании). При этом на фоне увеличенного эффективного рефрактерного периода и пониженной проводимости предсердно-желудочкового узла поступление импульсов к желудочкам еще больше затрудняется.

Урежение ритма под влиянием сердечных гликозидов при сердечной недостаточности в значительной степени объясняется повышением тонуса блуждающих нервов, нормализацией кровообращения и устранением кардиоускоряющих рефлексов, эфферентными путями которых являются симпатические нервы.

Противоаритмической активностью обладает также аденозин. По химической структуре аденозин относится к нуклеозидам, образующимся в клетках организма (за счет расщепления АМФ, АДФ, АТФ). Является медиатором/модулятором пуринергических нервов; может выполнять функции локального гормона. Взаимодействует с аденозиновыми рецепторами (A_1–A_4) в качестве их агониста и опосредованно через G-белки оказывает стимулирующее или угнетающее влияние на аденилатциклазу. Влияет на многие ткани, в том числе на гладкие мышцы и нервные клетки. Аденозин угнетает атриовентрикулярную проводимость (A_1), расширяет коронарные сосуды (A_2), угнетает сократимость миокарда (A_1), угнетает агрегацию тромбоцитов (A_2). Может повышать тонус бронхиол (A_1). Стимулирует A_3-рецепторы тучных клеток, способствуя высвобождению из них биологически активных веществ. На ЦНС оказывает угнетающее действие. Антагонистами аденозина являются метилксантины (теофиллин, кофеин), блокирующие аденозиновые рецепторы (A_1 и A_2). Дипиридамол, ингибирующий захват тканями аденозина, потенцирует его действие.

Аденозин может быть использован для купирования суправентрикулярных тахиаритмий. Его эффект обусловлен выраженным угнетением атриовентрикулярной проводимости.

Действует аденозин кратковременно; $t_{1/2} \sim 10$ с. Вводят его внутривенно. Из побочных эффектов отмечается покраснение кожи лица, возможны нарушение дыхания, кратковременный атриовентрикулярный блок.

Совершенно очевидно, что, помимо применения противоаритмических средств, следует попытаться установить причину аритмии и, если нет экстренных показаний, прибегнуть к каузальной терапии (например, при ревматизме — противоревматическими средствами и т.д.).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Хинидина сульфат — *Chinidini sulfas*	Внутрь 0,1–0,3 г	Таблетки по 0,1 и 0,2 г
Новокаинамид — *Novocainamidum*	Внутрь, внутримышечно и внутривенно 0,25–0,5 г	Таблетки по 0,25 и 0,5 г; флаконы по 10 мл 10% раствора; ампулы по 5 мл 10% раствора

Продолжение табл.

1	2	3
Этмозин – *Aetmozinum*	Внутрь 0,025–0,05 г; внутримышечно и внутривенно 0,05–0,15 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 г; таблетки по 0,1 г; ампулы по 2 мл 2,5% раствора
Этацизин – *Aethacizinum*	Внутривенно 0,25–1 мг/кг; внутрь 0,05 г	Ампулы по 2 мл 2,5% раствора; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г
Аймалин – *Ajmaline*	Внутрь 0,05–0,1 г; внутримышечно и внутривенно 0,05 г	Таблетки по 0,05 г; ампулы по 2 мл 2,5% раствора
Лидокаина гидрохлорид – *Lidocaini hydrochloridum*	Внутрь 0,25–0,5 г; внутримышечно 0,2–0,4 г; внутривенно 0,05–0,1 г, далее капельно 2 мг/мин	Драже по 0,25 г; ампулы по 2 мл 10% раствора; по 2 и 10 мл 2% раствора; по 10 и 20 мл 1% раствора
Дифенин – *Dipheninum*	Внутрь 0,117 г (1 таблетка)	Таблетки по 0,117 г
Верапамил – *Verapamil*	Внутрь 0,04–0,08; внутривенно 0,005–0,01 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,04 и 0,08 г; ампулы по 2 мл 0,25% раствора
Амиодарон – *Amiodarone*	Внутрь 0,2 г; внутривенно 0,005 г/кг (медленно)	Таблетки по 0,2 г; ампулы по 3 мл 5% раствора
Соталол – *Sotalol*	Внутрь 0,16 г	Таблетки по 0,08 и 0,16 г
Калия хлорид – *Kalii chloridum*	Внутрь 1 г (в $^1/_2$ стакана воды или в виде 10% раствора); внутривенно (капельно) 2 г (4% раствор препарата разводят водой для инъекций в 10 раз)	Порошок; таблетки по 0,5 и 1 г (растворяют в $^1/_2$ стакана воды); 10% раствор для приема внутрь; ампулы по 50 мл 4% раствора
Магния сульфат – *Magnesii sulfas*	Внутривенно 37 мг/кг одномоментно или 25 мг/кг/ч путем инфузии – 24 ч	20% или 25% раствор в ампулах по 5, 10 и 20 мл

14.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Патологические состояния, связанные с коронарной недостаточностью, объединяют термином «ишемическая болезнь сердца» (или коронарная болезнь сердца). К ишемической болезни сердца относится такая распространенная патология, как стенокардия («грудная жаба»[1]) и инфаркт миокарда. В этом разделе основное внимание будет уделено принципам фармакотерапии стенокардии.

14.3.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)

Коронарная недостаточность, в том числе стенокардия, возникает при несоответствии между потребностью сердца в кислороде и его кровоснабжением (доставкой кислорода). Отсюда следуют два важных принципа действия веществ, эффек-

[1] Латинское название «грудной жабы» – *angina pectoris*. В связи с этим средства, применяемые для ее лечения, нередко называют антиангинальными, или антиангинозными.

тивных при стенокардии. Они должны либо уменьшать работу сердца и тем самым понижать его потребность в кислороде, либо повышать кровоснабжение сердца.

Уменьшение работы сердца и соответственно снижение энергетической потребности его в кислороде достигаются разными путями (табл. 14.8). Так, можно уменьшить нагрузку на сердце путем снижения системного венозного и артериального давления (по-видимому, это основной механизм действия нитроглицерина). Снижение венозного давления приводит к уменьшению венозного возврата к сердцу (преднагрузки на сердце), а также его размеров и соответственно ударного объема. Снижение артериального давления за счет падения общего периферического сопротивления создает меньшее сопротивление току крови, и постнагрузка на сердце уменьшается. Снижение пред- и постнагрузки уменьшает напряжение стенки миокарда. Все это существенно сокращает потребность сердца в кислороде. Последнее происходит и при выключении адренергической иннервации (например, β-адреноблокаторами) или снижении содержания ионов кальция в клетках миокарда (под влиянием блокаторов кальциевых каналов). Потребность сердца в кислороде падает также при урежении частоты сердечных сокращений (брадикардическими препаратами) и при угнетении метаболизма миокарда.

Таблица 14.8. Факторы, определяющие потребность сердца в кислороде и его доставку

Потребность в O_2	Доставка O_2
Диастолическое давление (преднагрузка)	Экстракция O_2 из крови (%)
Систолическое давление (постнагрузка)	Коронарный кровоток
Напряжение стенки миокарда	Диастолическое давление в аорте
Объем желудочков сердца	Сопротивление коронарных артериол
Размер сердца (радиус)	Метаболическая ауторегуляция (аденозин)
Желудочковое давление	Эндокардиально-эпикардиальный кровоток
Частота сердечных сокращений	Коронарное коллатеральное кровообращение
Сократимость	Диаметр крупных коронарных артерий

Увеличить коронарный кровоток и повысить оксигенацию миокарда можно путем расширения коронарных сосудов. Обычно это результат непосредственного воздействия веществ на гладкие мышцы сосудов. В частности, таким типом действия характеризуются средства, угнетающие ток ионов кальция внутрь мышечных клеток (верапамил). Кроме того, антиангинальные средства могут приводить к накоплению в миокарде эндогенных коронарорасширяющих веществ (например, аденозина). По такому принципу действует дипиридамол. Вместе с тем известны препараты, которые рефлекторно устраняют спазмы коронарных сосудов (валидол). Привлекает внимание возможность устранения спазма коронарных сосудов за счет угнетения коронаросуживающих рефлексов (центральные звенья таких рефлексов блокируют нитроглицерин, морфин). Одним из важных факторов повышения коронарного кровообращения является снижение диастолического напряжения стенки желудочков (снижение экстравазальной компрессии сосудов сердца). Расширение сосудов сердца может быть также вторичным, связанным с изменением обменных процессов. Показано, что коронарные сосуды расширяются при повышении потребности миокарда в кислороде, что наблюдается при введении эуфиллина. Усиление коллатерального кровообращения в сердце также является одним из весьма желательных эффектов препаратов, применяемых при стенокардии.

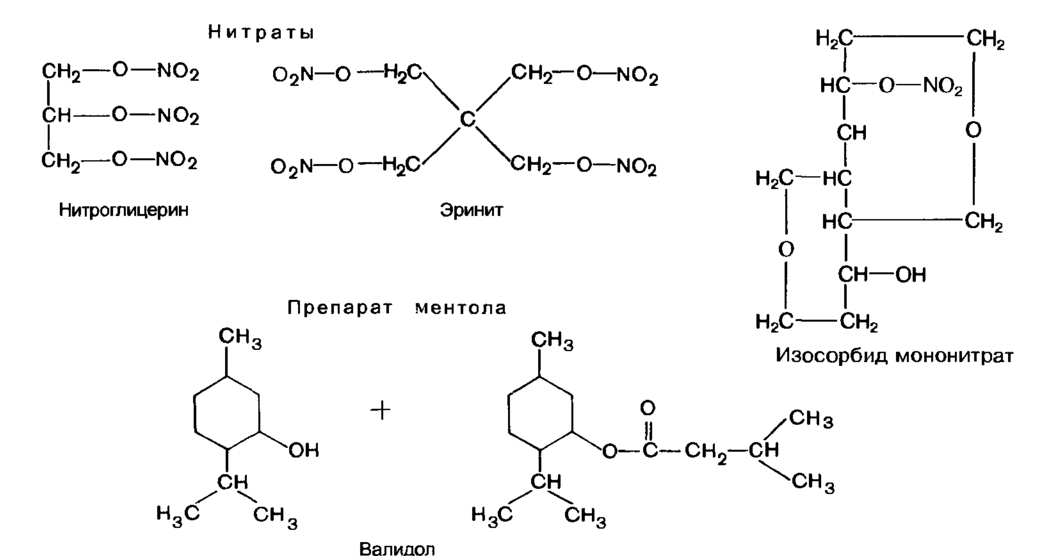
На приведенных принципах основана следующая классификация этой группы антиангинальных средств.

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде	Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду
Органические нитраты	
Нитроглицерин Сустак Тринитролонг Нитронг	
Эринит Нитросорбид Изосорбида мононитрат	
Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа	
Верапамил Дилтиазем Нифедипин	
Активаторы калиевых каналов	
Никорандил	
Разные средства	
Амиодарон	
β-Адреноблокаторы Анаприлин Талинолол Атенолол Метопролол	Коронарорасширяющие средства миотропного действия Дипиридамол
Брадикардические препараты Ивабрадин Алинидин Фалипамил	Средства рефлекторного действия, устраняющие коронароспазм Валидол

Следует однако отметить, что фармакотерапия стенокардии носит комплексный характер. Поэтому, помимо указанных антиангинальных средств, применяются и другие вещества с иной направленностью действия. Могут быть названы следующие группы лекарственных средств, используемые при данной патологии.

- Средства, нормализующие нарушенный баланс между потребностью сердца в кислороде и его доставкой.
- Кардиопротекторные средства.
- Средства, препятствующие тромбообразованию (см. главу 19.1).
- Гиполипидемические средства (см. главу 22).
- Психотропные средства (см. главы 11.2 и 11.4).

Химические структуры некоторых антиангинальных средств



Нитроглицерин

Эринит

Изосорбид мононитрат

Валидол

Препараты разного строения

Ивабрадин

Фенигидин

Триметазидин

Примечание. Прочие антиангинальные средства приведены в соответствующих разделах (β-адреноблокаторы, противоаритмические средства, блокаторы Ca^{2+}-каналов).

14.3.1.1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение

Эта группа средств включает органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов и амиодарон.

а) Органические нитраты

К числу средств для лечения стенокардии относятся различные препараты, содержащие нитроглицерин.

Нитроглицерин является представителем группы нитратов (эфир азотной кислоты и глицерина). Механизм его лечебного действия включает ряд компонентов. Долгое время считали, что в основе его действия лежит увеличение коронарного кровотока за счет прямого миотропного коронарорасширяющего действия. Однако катетеризация коронарного синуса у больных стенокардией показала, что при сублингвальном введении нитроглицерин почти не повышает коронарный кровоток, хотя крупные сосуды и расширяются. Вместе с тем нитроглицерин, вводимый непосредственно в левую коронарную артерию, у многих пациентов увеличивал кровоток в коронарном синусе, но не устранял приступ стенокардии, вызванный нагрузкой. Последующее введение нитроглицерина в вену давало желаемый эффект. Из этих данных следует, что антиангинальный эффект нитроглицерина в значительной степени связан с его экстракардиальным влиянием. Основной причиной устранения приступа стенокардии являются снижение нитроглицерином венозного, а также артериального давления и соответственно уменьшение венозного возврата и сопротивления току крови и в итоге понижение пред- и постнагрузки на сердце. В свою очередь это ведет к уменьшению работы сердца и его потребности в кислороде. В этих условиях имеющийся уровень кровоснабжения и оксигенации становится вполне адекватным и состояние гипоксии устраняется. По чувствительности сосудов к нитроглицерину они располагаются в следующем порядке: вены > артерии > артериолы и капиллярные сфинктеры.

В отношении механизма релаксации гладких мышц сосудов показано, что нитроглицерин действует подобно эндотелиальному релаксирующему фактору (NO). В организме из нитроглицерина (и других нитратов) высвобождается окись азо-

та, из которой образуются S-нитрозотиолы. Эти соединения активируют растворимую цитозольную гуанилатциклазу. Последнее вызывает снижение содержания цитозольных свободных ионов Ca^{2+}, что приводит к релаксации гладких мышц сосудов (рис. 14.7).

Важно, что нитроглицерин улучшает кровоснабжение ишемизированного участка миокарда. Это происходит благодаря ряду эффектов. Так, уменьшение диастолического напряжения стенки желудочков улучшает кровоснабжение субэндокардиальной части миокарда. Положительную роль играет уже отмеченное расширение крупных коронарных сосудов. Особенно благоприятное значение имеет их расширение на месте окклюзии[1]. Кроме того, установлено, что нитроглицерин улучшает коллатеральное кровообращение, а также блокирует центральные звенья рефлексов, вызывающих сужение коронарных сосудов (схема 14.2.).

Нитроглицерин расширяет также сосуды мозга, внутренних органов, сетчатки. Являясь спазмолитиком миотропного действия, он уменьшает тонус гладких мышц внутренних органов (пищеварительного тракта, бронхиол и др.).

Из нежелательных эффектов он может вызывать рефлекторную тахикардию (компенсаторная реакция, связанная с падением артериального давления), головную боль, головокружение. Эти явления особенно выражены после первых приемов препарата. Интенсивность головной боли в последующем снижается и она перестает возникать. Вместе с тем способность устранять явления стенокардии

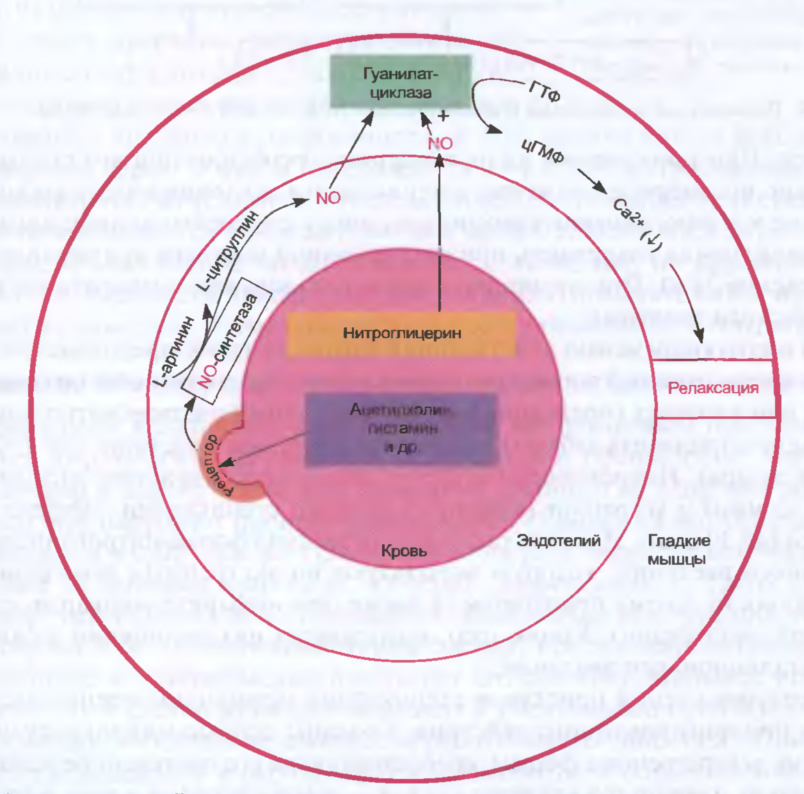


Рис. 14.7. Механизм действия веществ – донаторов NO и некоторых вазодилататоров, стимулирующих рецепторы в эндотелии.
Плюс – стимулирующее действие; (↑) – повышение; (↓) – снижение.

[1] Закупорка, закрытие сосуда; от лат. *occlusio* – запирание.

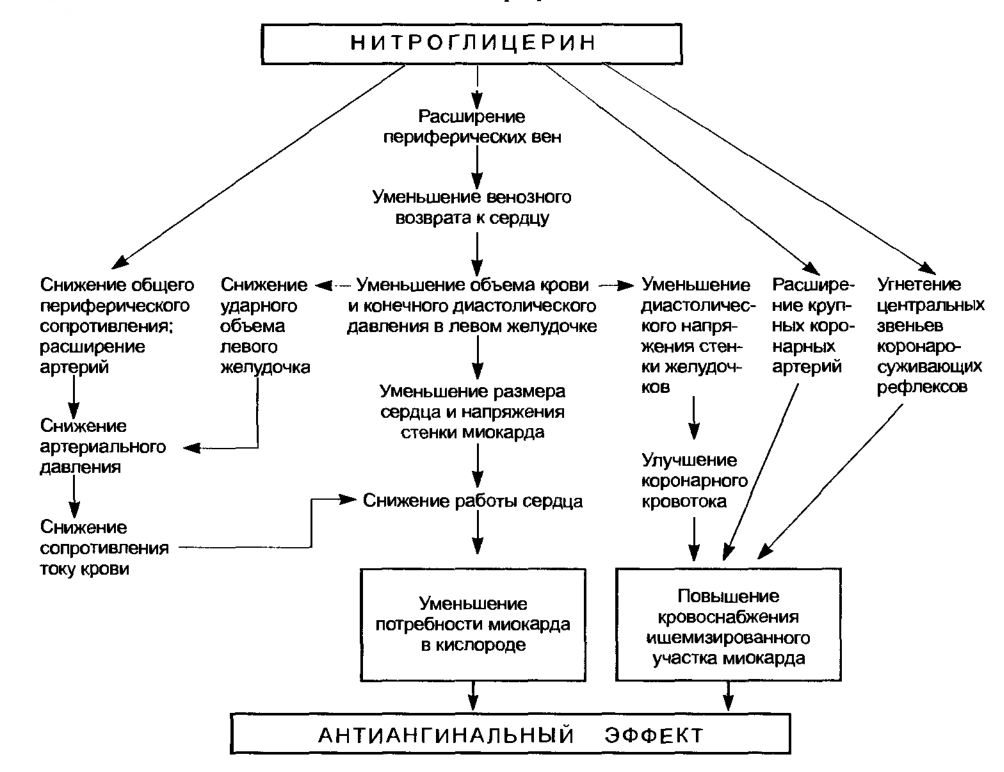


Схема 14.2. Возможные механизмы антиангинального действия нитроглицерина.

сохраняется. При применении нитроглицерина, особенно при его передозировке, возможно чрезмерное снижение артериального давления вплоть до коллапса. Привыкание к нитроглицерину возникает лишь в случае его длительного непрерывного применения (например, при внутривенной инфузии привыкание развивается в течение 24 ч). При периодическом использовании препарата это не имеет практического значения.

Быстро и кратковременно действующий нитроглицерин предназначен для купирования уже возникшего приступа стенокардии. Его вводят обычно под язык в таблетках, или капсулах (последние содержат масляный раствор нитроглицерина; капсулу следует раздавить зубами), или в виде спиртового раствора (по 1–2 капли на кусочке сахара). Нитроглицерин быстро всасывается (действие его начинается через 2–3 мин) и устраняет (купирует) приступ стенокардии. Эффект непродолжителен (до 30 мин). Имеется также лекарственная форма нитроглицерина для внутривенного введения, которую используют по экстренным показаниям при неэффективности других препаратов (а также при инфаркте миокарда, если нет выраженной гипотензии). Кроме того, выпускается нитроглицерин в баллончиках для ингаляционного введения.

Для предупреждения приступов стенокардии применяют препараты нитроглицерина пролонгированного действия. Созданы особые микрокапсулированные и другие лекарственные формы, обеспечивающие его постепенное всасывание. Одним из таких препаратов является **сустак** — нитроглицерин в виде постепенно растворяющихся таблеток, которые принимают внутрь. Действие начинается через 10–15 мин и сохраняется в течение нескольких часов (около 4 ч). Побочные эффекты выражены в меньшей степени, чем при приеме нитроглицерина. Аналогичным по продолжительности действия (3–4 ч) является **тринитролонг**. Его

наносят в виде полимерной пластинки на десну. Более продолжителен эффект нитронга (до 7–8 ч). Принимают его внутрь в таблетках. Длительное действие оказывает 2% мазь нитроглицерина. Эффект наступает через 15–30 мин и продолжается до 5 ч. Используют также пластыри с нитроглицерином. Следует учитывать, что при применении пластыря с нитроглицерином, обеспечивающего постоянное поступление препарата в организм, привыкание развивается быстро – в течение 8–24 ч. Поэтому пластырь оставляют не более чем на 12 ч (обычно на 8–10 ч), затем делают интервал в 12 ч. Это обеспечивает сохранение эффективности нитроглицерина в указанной лекарственной форме.

МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ НИКОЛАЕВ (1893–1949).
Большой интерес представляют его исследования, посвященные выяснению особенностей действия фармакологических веществ при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы.

Привыкание, а также лекарственная зависимость могут возникать у сотрудников фармацевтических и военных предприятий, работающих с нитроглицерином.

К нитратам длительного действия относятся также **нитросорбид** (изосорбида динитрат)[1], **эринит** (пентаэритритил тетранитрат, нитропентон) и **изосорбида мононитрат** (моночинкве). Их эффективность несколько меньше, чем пролонгированных препаратов нитроглицерина. При приеме внутрь действие наступает примерно через 30 мин и продолжается 1–4 ч. Для нитросорбида и изосорбида мононитрата выпускаются и таблетки пролонгированного действия (6–8 ч). Препараты связываются с белками плазмы крови. Переносятся хорошо. Побочные эффекты аналогичны таковым для нитроглицерина, но выражены в меньшей степени. Возможны диспепсические явления. При длительном применении возникает привыкание. Отмечено перекрестное привыкание к нитратам.

б) Средства, блокирующие кальциевые каналы (антагонисты кальция)

К блокаторам кальциевых каналов L-типа, используемым при стенокардии, относятся **верапамил**, **дилтиазем**, **нифедипин** (фенигидин), **амлодипин** (нормодипин) и другие препараты. Основной принцип их действия заключается в том, что они нарушают проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через потенциалзависимые медленные кальциевые каналы (L-каналы). Эффективность таких препаратов (например, верапамила) при стенокардии объясняется тем, что они уменьшают работу сердца и расширяют коронарные сосуды, т.е. снижают потребность сердца в кислороде и одновременно повышают его доставку. Меньшее поступление ионов кальция в клетки миокарда приводит к уменьшению использования энергии фосфатных связей для механической работы сердца (рис. 14.8). При этом сила сердечных сокращений и работа сердца понижаются. Соответственно уменьшается потребность сердца в кислороде. Снижение работы сердца связано также с

---

[1] Нитросорбид (изосорбида динитрат) выпускают в таблетках для приема внутрь и для сублингвального применения, в аэрозоли для ингаляции, в трансдермальных формах (аэрозоли, крем), трансбуккальных формах (на полимерной пластинке), в ампулах и флаконах для внутривенного введения.

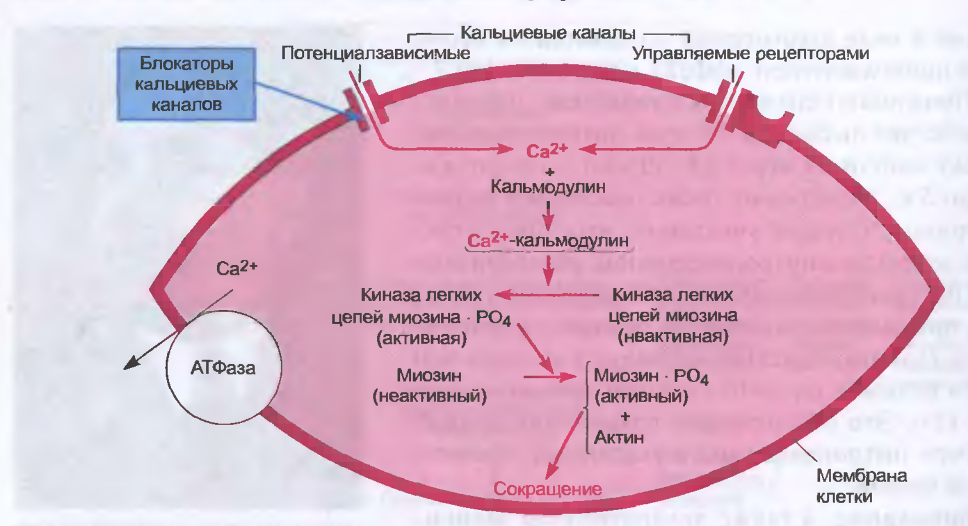


Рис. 14.8. Локализация действия блокаторов кальциевых каналов в гладких мышцах артерий.

расширением периферических артерий и понижением артериального давления (снижается сопротивление току крови и, следовательно, уменьшается постнагрузка на сердце). Частота сердечных сокращений под влиянием блокаторов кальциевых каналов изменяется неоднозначно (табл. 14.9). Это связано с тем, что последние оказывают прямое отрицательное хронотропное действие на сердце, которое в той или иной степени нивелируется рефлекторной тахикардией, возникающей в ответ на гипотензивное действие препаратов. Антиангинальный эффект блокаторов кальциевых каналов обеспечивается также выраженным расширением коронарных сосудов (в результате снижения поступления ионов кальция в гладкие мышцы сосудов), что повышает доставку к сердцу кислорода (схема 14.3). Блокаторы кальциевых каналов улучшают субэндокардиальный кровоток и, возможно, увеличивают коллатеральное кровообращение.

Таблица 14.9. Влияние ряда антиангинальных средств на сердечно-сосудистую систему

Параметр	Группа веществ		
	органические нитраты	β-адрено-блокаторы	блокаторы кальциевых каналов L-типа
Напряжение стенки желудочков	↓	±	↓
Размер сердца	↓	↑	±
Частота сердечных сокращений	0/↑[1]	↓	±
Сократимость	0/↑[1]	↓	[2]
Соотношение эндокардиально-эпикардиального кровотока	↑	↑	↑
Коллатеральный кровоток	↑	0	↑
Преднагрузка на сердце	↓	0/↑	⇣
Постнагрузка на сердце	↓	↓	↓

[1] Рефлекторно.

[2] Степень угнетения сократимости миокарда варьирует у разных препаратов (максимальна у верапамила).

Примечание. ↓ — снижение; ⇣ — небольшое снижение; ↑ — повышение; ± — неопределенный эффект; 0 — отсутствие эффекта.

Схема 14.3. Эффект действия блокаторов кальциевых каналов L-типа на сердечно-сосудистую систему.

Нифедипин (фенигидин, адалат, коринфар) вызывает выраженное расширение коронарных сосудов, снижает артериальное давление. На сердце оказывает небольшое отрицательное инотропное действие, однако оно компенсируется рефлекторной тахикардией и поэтому не проявляется. В итоге для нифедипина основой антиангинального эффекта является расширение коронарных сосудов. Кроме того, имеет значение уменьшение постнагрузки на сердце, что сокращает его потребность в кислороде. Основное применение препарата – лечение стенокардии, а также артериальной гипертензии. Противоаритмическая активность нифедипина выражена мало и практического интереса не представляет. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Эффект развивается через 15–20 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается 6–8 ч. Приблизительно 90% препарата связывается с белками плазмы. Выделяется из организма почками. Применяют его внутрь и сублингвально. Побочные эффекты: головная боль, рефлекторная тахикардия, отеки, иногда кожные высыпания, лихорадка.

Фармакология верапамила (изоптин) и дилтиазема изложена также в главе 14.2.

В регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы большое значение имеют не только кальциевые каналы L-типа, но и *транзиторные каналы T-типа*[1]. Последние относятся к потенциалзависимым кальциевым каналам. В сердце они локализуются в синусно-предсердном и предсердно-желудочковом узлах, а также в волокнах Пуркинье. Кальциевые каналы T-типа играют важную роль в активации синусного водителя ритма, т.е. в регуляции ритма сердечных сокращений. Кроме того, они важны для регуляции проводимости в предсердно-желудочко-

---

[1] Кальциевые каналы T-типа называют низкопороговыми, так как они открываются при разности потенциалов –40 мВ. Кальциевые каналы L-типа относят к высокопороговым: они открываются при –20 мВ.

вом узле. В сократительном миокарде желудочков Т-каналы почти не определяются и поэтому существенно не влияют на его функцию. В этом случае основную роль играют L-каналы.

В сосудах находятся кальциевые каналы L- и Т-типов, активация которых повышает поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки, что приводит к их сокращению.

Кальциевые каналы Т-типа обнаружены также в таламусе, в разнообразных секреторных клетках и других тканях.

Удалось создать препарат (мибефрадил), блокирующий преимущественно кальциевые Т-каналы (особенно сосудов). Чувствительность к нему L-каналов в 20—30 раз меньше, чем Т-каналов. Основные эффекты препарата — расширение коронарных и периферических сосудов. Отсюда вытекают и два показания к его применению — в качестве антиангинального и гипотензивного средства. Однако практическое использование препарата было приостановлено, так как он вызывает серьезные побочные эффекты (в основном аритмии). Тем не менее дальнейший поиск эффективных и безопасных блокаторов кальциевых Т-каналов представляет несомненный интерес.

в) Активаторы калиевых каналов

Препараты, относящиеся к этой группе (пинацидил, никорандил и др.), открывают калиевые каналы ($K_{АТФ}$-каналы), просвет которых регулируется внутриклеточным АТФ. При этом из гладкомышечных клеток выходят ионы калия, что приводит к гиперполяризации. На этом фоне потенциалзависимые кальциевые каналы не открываются и соответственно внутриклеточное содержание ионов кальция уменьшается. В результате тонус гладких мышц сосудов снижается.

Одним из первых препаратов этой группы является пинацидил. Он вызывает расширение коронарных и периферических сосудов. Уменьшает постнагрузку на сердце. Увеличивает частоту сердечных сокращений. Уменьшает содержание в плазме крови холестерина и триглицеридов. Частота побочных эффектов значительная, что ограничивает применение пинацидила для монотерапии. Из неблагоприятных эффектов отмечаются отеки, головная боль, сердцебиение, тахикардия, гипертрихоз и др. Иногда назначается при вазоспастической форме стенокардии, а также при сердечной недостаточности.

Выраженной антиангинальной эффективностью обладает никорандил. Он активирует калиевые каналы и, кроме того, является донатором NO (нитратоподобное действие). Расширяет коронарные сосуды. Снижает тонус артерий и вен, благодаря чему уменьшает пост- и преднагрузку на сердце. Повышает частоту сердечных сокращений. Применяется при стабильной и вазоспастической стенокардии, при артериальной гипертензии.

Из побочных эффектов возможны аритмогенное действие, головная боль (часто), головокружение, сердцебиение, диспепсические явления и др.

Высказывается предположение о наличии у активаторов калиевых каналов кардиопротекторного действия.

г) Разные средства, обладающие антиангинальной активностью

Фармакологические свойства указанного в классификации амиодарона (кордарон) были приведены ранее (см. главу 14; 14.2). Используется амиодарон как антиангинальное и противоаритмическое средство.

14.3.1.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

Основными представителями этой группы являются β-адреноблокаторы. Антиангинальный эффект их связан преимущественно с блоком β-адренорецепторов сердца и устранением адренергических влияний (см. в главе 14.4 схему 14.4 и

рис. 14.9). Это проявляется в уменьшении частоты и силы сердечных сокращений. Работа сердца уменьшается, в связи с чем падает потребность миокарда в кислороде. Гипотензивный эффект β-адреноблокаторов также способствует разгрузке сердца. Коронарное кровообращение не улучшается и может даже несколько ухудшиться[1]. Таким образом, возникший при стенокардии дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой устраняется за счет снижения потребности миокарда в кислороде. Определенное фармакотерапевтическое значение имеет также влияние β-адреноблокаторов на ЦНС, проявляющееся в виде анксиолитического эффекта.

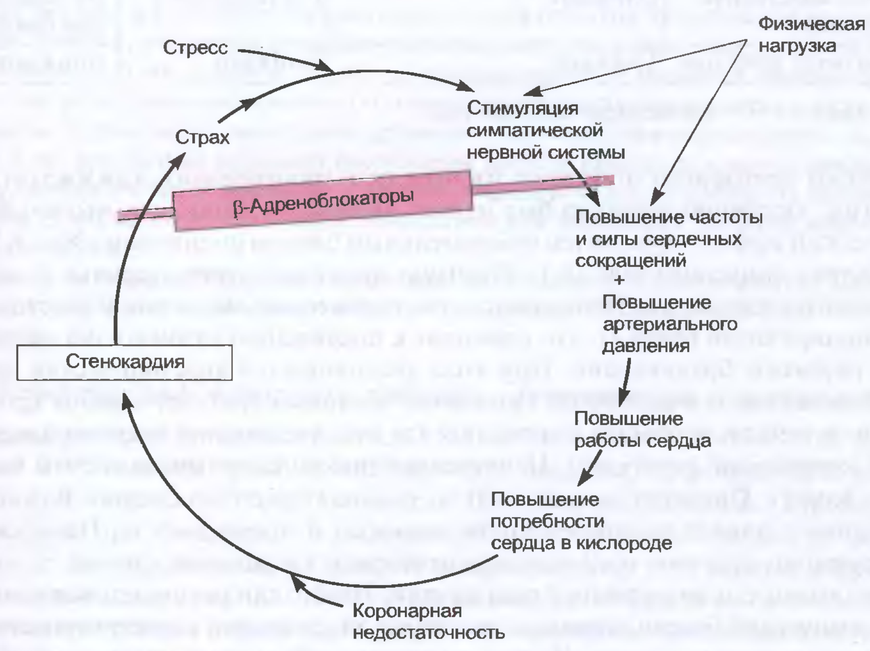


Рис. 14.9. Принцип антиангинального действия β-адреноблокаторов.

Для лечения стенокардии используют β-адреноблокаторы неизбирательного действия (анаприлин) и β_1-адреноблокаторы (талинолол, метопролол, атенолол; см. главу 4; 4.2).

Весьма целесообразно сочетание β-адреноблокаторов с нитратами, так как это позволяет устранить ряд неблагоприятных эффектов препаратов каждой из групп (табл. 14.10).

Новым классом антиангинальных средств являются так называемые *брадикардические препараты*. Их отличительной особенностью является то, что они уменьшают частоту сердечных сокращений (и соответственно потребность сердца в кислороде), практически не влияя на другие показатели деятельности сердца и гемодинамики.

---

[1] Расширение коронарных сосудов происходит за счет β_1-адренорецепторов. В других сосудах преобладают β_2-адренорецепторы. Сужение коронарных и большинства других сосудов связано с α-адренорецепторами (α_1 и α_2). Считается, что только α_1-адренорецепторы иннервируются, а α_2-адренорецепторы удалены от синапсов и в основном воспринимают гуморальные воздействия. Аналогичная закономерность отмечена в ряде тканей для β_1-адренорецепторов (иннервируются) и β_2-адренорецепторов (не имеют иннервации).

Таблица 14.10. Комбинированное действие нитратов и β-адреноблокаторов

Параметр	Нитраты	β-Адрено-блокаторы	Нитраты + β-адреноблокаторы
Частота сердечных сокращений	(–) Рефлекторно повышают	Снижают	Снижают
Сократимость миокарда	(–) Рефлекторно повышают	Снижают	Не изменяют
Период систолы	Уменьшают	(–) Увеличивают	Не изменяют
Период диастолической перфузии миокарда	(–) Уменьшают	Увеличивают	Увеличивают
Конечное диастолическое давление	Снижают	(–) Повышают	Не изменяют или снижают
Артериальное давление	Снижают	Снижают	Снижают

Примечание. (–) – неблагоприятное действие.

К таким препаратам относятся ивабрадин (прокоралан), алинидин, фалипамил. Особенно детально был изучен ивабрадин. Показано, что его брадикардический эффект обусловлен избирательным блоком смешанного Na^+-K^+-входящего тока синусного узла (I_f)[1]. Препарат проникает через открытые I_f-каналы и изнутри блокирует их. Проявляется это удлинением медленной диастолической деполяризации (фаза 4), что приводит к подавлению автоматизма синусного узла и развитию брадикардии. При этом увеличивается диастолическая пауза и потребность сердца в кислороде снижается. Одновременно улучшается кровообращение в сердце, особенно в эндокарде (за счет увеличения времени диастолической коронарной перфузии). Непосредственно на коронарные сосуды ивабрадин не влияет. Препарат незначительно удлиняет реполяризацию. Важно, что ивабрадин не влияет на сократимость миокарда и проводимость. Не оказывает блокирующего действия на β-адренорецепторы и кальциевые каналы.

Принимают его энтерально 2 раза в сутки. Ивабрадин рекомендован для лечения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Переносится препарат хорошо. Иногда возникают обратимые нарушения зрения. При резкой отмене препарата феномен «отдачи» не наблюдался.

Брадикардические средства обладают также противоаритмической активностью.

14.3.1.3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду

Эта группа включает препараты, расширяющие коронарные сосуды или устраняющие коронароспазмы. Механизмы их действия различны. Они могут быть связаны с непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов либо опосредованы через гуморальные или нейрогенные влияния.

а) Коронарорасширяющие средства миотропного действия

К этой группе препаратов относится дипиридамол.

Дипиридамол (курантил) является производным пиримидина. Основное его действие заключается в снижении сопротивления сосудов кровотоку, увеличении объемной скорости коронарного кровотока и повышении доставки кислорода. Отмеченные изменения в основном относятся к мелким резистивным сосудам миокарда. Механизм благоприятного

[1] I_f : f – от англ. *funny* – смешной; такое обозначение связано с тем, что в отличие от прочих входящих токов I_f активируется при гиперполяризации (другие токи – при деполяризации)

влияния дипиридамола на кровоснабжение сердца связывают с угнетением обратного захвата аденозина (миокардом, эритроцитами) и ингибированием фермента аденозиндезамидазы. В результате в миокарде накапливаются повышенные концентрации аденозина, который, как известно, обладает выраженным коронарорасширяющим эффектом и выделяется при гипоксии миокарда. На системную гемодинамику дипиридамол влияет мало.

Следует отметить, что дипиридамол оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов (см. главу 19; 19.1), что положительно сказывается на микроциркуляции в миокарде.

Применяют препарат при стенокардии без явлений атеросклероза коронарных сосудов. При окклюзии коронарной ветви атероматозной бляшкой дипиридамол не только не улучшает доставку кислорода к ишемизированной зоне, но может даже ухудшить ее кровоснабжение. Это объясняется тем, что в ишемизированном миокарде мелкие коронарные сосуды расширены максимально (компенсаторная реакция на гипоксию). Если ввести дипиридамол, произойдет расширение артериол и коллатералей в неизмененной части миокарда и это еще больше уменьшит поступление крови и кислорода к ишемизированному участку (возникает так называемый «синдром обкрадывания»). Учитывая эту особенность действия дипиридамола, его иногда используют для выявления скрытой коронарной недостаточности.

В целом дипиридамол обладает невысокой антиангинальной активностью. Принимают его внутрь. Из побочных эффектов отмечаются диспепсические явления, головная боль, гипотензия.

б) Средства рефлекторного действия, устраняющие коронароспазм

Таким препаратом является валидол. Он представляет собой 25–30% раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Эффективность валидола как антиангинального средства низкая. Препарат назначают для купирования стенокардии при появлении первых приступов, а также при легких ее формах. Несколько капель валидола на кусочке сахара, таблетку или капсулу с препаратом помещают под язык (до полного рассасывания). Раздражая слизистую оболочку полости рта, он рефлекторно улучшает коронарное кровообращение. Если через 2–3 мин боль не проходит, можно считать, что валидол не действует и его надо заменить нитроглицерином.

14.3.1.4. Кардиопротекторные препараты

Перспективным направлением в лечении ишемической болезни сердца является создание *кардиопротекторных препаратов*, повышающих устойчивость кардиомиоцитов к ишемии. Одним из препаратов этой группы является триметазидин (предуктал), оказывающий прямое действие на кардиомиоциты в области ишемии и нормализующий их энергетический баланс. Важно, что его кардиотропное действие на клеточном уровне не сопровождается каким-либо влиянием на общую гемодинамику.

Препарат предупреждает возникающее при ишемии снижение содержания в кардиомиоцитах АТФ. Это сохраняет энергетические ресурсы клеток, нормализует функцию ионных каналов и соответственно кинетику ионов. На основании экспериментальных данных высказывается предположение, что одним из механизмов кардиопротекторного действия триметазидина является его ингибирующее влияние на длинноцепочечную изоформу фермента 3-кетоацил КоА тиолазу, в результате чего подавляется окисление жирных кислот. На этом фоне окисление глюкозы активируется, что оказывает благоприятное влияние на функцию миокарда.

За последние годы создана новая лекарственная форма триметазидина (предуктал MB), характеризующаяся более продолжительным действием и обеспечивающая стабильную концентрацию вещества в течение суток. Последнее должно благоприятно влиять на его противоишемическую эффективность. Обычный препарат назначают 3 раза в сутки, предуктал MB – 2 раза, что значительно удобнее.

Препарат быстро и почти полностью всасывается из пищеварительного тракта. Примерно половина от введенной дозы метаболизируется в печени. С белками плазмы крови связывается незначительно (~ 1%). Выводятся триметазидин и его метаболиты в основном почками.

Переносится препарат хорошо и практически не вызывает побочных эффектов.

Клинические исследования триметазидина при стенокардии, операциях с аортокоронарным шунтированием и других состояниях свидетельствуют о целесообразности его использования при ишемии миокарда в виде монотерапии или в сочетании с другими антиангинальными средствами.

14.3.2. РАЗНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ

Следует учитывать, что в комплексной терапии стенокардии, помимо приведенных препаратов, используют вещества из других фармакологических групп с иным механизмом действия. Так, например, при данной патологии широкое применение получили *средства, препятствующие тромбообразованию* (см. главу 19.1). Они включают антиагреганты (кислота ацетилсалициловая, тиклопидин, абциксимаб, эптифибатид и др.) и антикоагулянты (гепарины). Важную роль играют также *гиполипидемические средства* (статины), задерживающие развитие атеросклеротического процесса в коронарных и других сосудах (см. главу 22). Учитывая, что у большинства больных с коронарной недостаточностью отмечаются более или менее выраженные психоневротические нарушения, во многих случаях целесообразно назначение *психотропных средств* (антидепрессанты, анксиолитики; см. главы 11.2, 11.4).

14.3.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

При инфаркте миокарда, особенно если он осложнен кардиогенным шоком, используется целый комплекс лечебных средств. Так, для устранения болевого синдрома назначают опиоидные анальгетики (фентанил, морфин, промедол) и средство для наркоза азота закись. Хороший обезболивающий эффект дает нейролептанальгезия (таламонал). Если нет выраженной гипотензии, иногда используют нитроглицерин. В связи с тем что при инфаркте миокарда, как правило, возникают аритмии, широкое применение при этой патологии получили противоаритмические средства (например, лидокаин). Для восстановления нарушенной гемодинамики при соответствующих показаниях используют сердечные гликозиды (строфантин), вазопрессорные средства (норадреналин, мезатон). При спазме артериол и ишемии тканей могут быть полезны *α-адреноблокаторы* (фентоламин, аминазин в небольших дозах). Для профилактики тромбообразования целесообразно применение антикоагулянтов (гепарина и др.; см. главу 19; 19.1) и антиагрегантов. При наличии свежего тромба вводят фибринолитические средства (например, стрептокиназу; см. главу 19; 19.1). Кроме того, используют целый ряд симптоматических средств, корректоры кислотно-основного состояния, плазмозаменители и др. Выбор необходимых препаратов в каждом конкретном случае определяется состоянием больного.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Нитроглицерин – *Nitroglycerinum*	Под язык 1–2 капли 1% раствора; $^1/_2$–1 таблетка, 1 капсула	Флаконы по 5 мл 1% раствора; таблетки по 0,0005 г; 1% раствор в масле в капсулах по 0,0005 и 0,001 г
Сустак – *Sustac-mite*	Внутрь 1 таблетка	Таблетки, содержащие по 2,6 мг нитроглицерина
Sustac-forte	Внутрь 1 таблетка	Таблетки, содержащие по 6,4 мг нитроглицерина
Тринитролонг – *Trinitrolong*	Аппликация на слизистую оболочку рта 0,001–0,002 г	Пластинки для аппликации, содержащие по 0,001 и 0,002 г нитроглицерина
Эринит – *Erynitum*	Внутрь 0,01–0,02 г	Таблетки по 0,01 и 0,02 г
Нитросорбид – *Nitrosorbidum*	Внутрь 0,005–0,01 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г
Нифедипин[1] – *Nifedipine*	Внутрь 0,01–0,02 г	Таблетки (драже) по 0,01 г
Валидол – *Validolum*	Под язык 4–5 капель; 1–2 таблетки; 1 капсула	Флаконы по 5 мл; таблетки по 0,06 г; капсулы по 0,05 и 0,1 г
Триметазидин – *Trimetazidine*	Внутрь 0,02 г	Таблетки по 0,02 г

[1]Дозы верапамила см. в главе 14.2.

14.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Фармакологическая регуляция мозгового кровообращения относится к числу важнейших проблем медицины. Это определяется тем, что острые и хронические нарушения кровоснабжения мозга являются одной из главных причин смертности и инвалидизации населения.

В цереброваскулярной патологии основное место занимают ишемические поражения мозга, в том числе ишемический инсульт. Учитывая, что по сравнению с другими тканями мозг наиболее чувствителен к ишемии, при ее возникновении необходимо принимать экстренные меры к устранению или уменьшению нарушений кровоснабжения мозга.

Патология мозгового кровообращения может быть связана с функциональными и органическими нарушениями (спазм сосудов, эмболии, тромбоз, атеросклероз сосудов, геморрагии).

В большинстве случаев причиной ишемических инсультов является атеросклеротическое поражение сосудов, особенно стеноз сонных и позвоночных артерий. При таких состояниях в качестве средств профилактики возможного инсульта рекомендуются антиагреганты (кислота ацетилсалициловая, тиклопидин, клопидогрел).

Нередкой формой острого нарушения мозгового кровообращения являются субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния. К причинам развития геморрагических инсультов относятся артериальная гипертензия, наличие аневризм, особенно микроаневризм, а также ангиом. Следует учитывать, что и при

геморрагическом инсульте выражены вазоконстрикторные реакции. Один из путей лечения таких больных – хирургическое удаление гематомы (если оно показано и возможно).

Частыми причинами ишемического инсульта являются эмболы и тромбы, закупоривающие отдельные ветви мозговых сосудов. Для предупреждения таких состояний и их рецидивов обычно используют антикоагулянты прямого и непрямого действия (гепарин, препараты низкомолекулярного гепарина, варфарин, синкумар, фенилин).

Преходящее нарушение мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки) может быть связано со спазмом мозговых сосудов. И в данном случае в качестве профилактической меры целесообразно использование антиагрегантов и антикоагулянтов. Однако обе группы препаратов противопоказаны при кровоизлияниях или при возможности их возникновения. Кроме того, целесообразно применение препаратов, понижающих тонус мозговых сосудов.

При стойкой и выраженной ишемии развивается некроз мозговой ткани.

Помимо острых повреждений мозга, связанных с его ишемией, часто отмечается и хроническая недостаточность мозгового кровообращения. При этом страдают память, интеллектуальная и психическая сферы, поведенческие и моторные реакции. Эти неблагоприятные проявления нарастают постепенно и обычно связаны с возрастом и сопутствующими ему патологическими процессами (атеросклерозом сосудов, артериальной гипертензией, нарушением метаболизма и т.д.).

Одним из основных принципов профилактики и терапии недостаточности мозгового кровообращения является расширение сосудов мозга. Для получения такого эффекта нередко используют сосудорасширяющие вещества, которые снижают тонус периферических сосудов. Но подобные препараты обычно вызывают и общую гипотензию, что снижает кровоснабжение мозга, и конечный результат может быть неблагоприятным. Поэтому требуются вещества, которые расширяют преимущественно мозговые сосуды, не влияя существенно на системную гемодинамику. Однако создание таких препаратов – задача достаточно сложная. Из известных лекарственных средств только нимодипин, винпоцетин (кавинтон) и пикамилон обладают выраженной тропностью в отношении мозговых сосудов.

Другой принцип лечения сосудистой патологии мозга заключается в повышении устойчивости нервных клеток к ишемии (гипоксии), т.е. речь идет о препаратах с нейропротекторным действием.

Средства, улучшающие кровообращение в мозге при его ишемии, могут быть представлены следующими группами.

I. *Средства, влияющие на агрегацию и свертываемость крови*[1]

- Антиагреганты
  Кислота ацетилсалициловая Тиклопидин Клопидогрел
- Антикоагулянты
  Гепарин Низкомолекулярные гепарины Варфарин
  Синкумар Фенилин

II. *Средства, повышающие мозговой кровоток*

- Блокаторы кальциевых каналов L-типа
  Нимодипин Циннаризин Флунаризин

---

[1] Целесообразность использования фибринолитиков при ишемических инсультах сомнительна, так как велик риск развития кровотечений.

- Производные алкалоидов растения барвинка
  Винпоцетин (кавинтон)
- Производные алкалоидов спорыньи
  Ницерголин
- Производные никотиновой кислоты
  Ксантинола никотинат
- ГАМК и ее производные
  Аминалон Пикамилон
- Производные пуриновых алкалоидов
  Пентоксифиллин
- Алкалоид опия изохинолинового ряда
  Папаверина гидрохлорид

К блокаторам кальциевых каналов L-типа с преимущественным влиянием на мозговое кровообращение относится нимодипин. Он является производным 1,4-дигидропиридина. Снижает тонус артериол мозга. Увеличивает оксигенацию тканей мозга. Применяется после перенесенной острой ишемии мозга, при субарахноидальном кровоизлиянии, хронической ишемии мозга. Улучшает деятельность мозга у пожилых людей. Из неблагоприятных эффектов может вызывать головную боль, диспепсические расстройства, при внутривенном введении – гипотензию.

Положительно воздействуют на мозговое кровообращение и некоторые другие блокаторы кальциевых каналов группы дифенилпиперазина – циннаризин (стугерон), флунаризин (сибелиум). На системную гемодинамику они оказывают незначительное влияние. Применяются при спазмах мозговых сосудов, атеросклерозе, вестибулярных расстройствах, после перенесенного инсульта, после черепно-мозговых травм.

Переносятся эти препараты хорошо. Возможны сонливость, седативный эффект, сухость во рту, диспепсические расстройства. Кроме того, они усиливают действие этилового спирта.

Широко используется при ишемии мозга производное алкалоидов растения барвинка (*Vinca minor L.* и др.) винпоцетин (кавинтон). Он является полусинтетическим производным алкалоида девинкана. Оказывает спазмолитическое действие. Расширяет преимущественно сосуды мозга. Механизм благоприятного влияния винпоцетина на мозговое кровообращение окончательно не выяснен. Ряд авторов считают, что это прямое миотропное действие. Имеются также данные о том, что препарат блокирует нейрональные натриевые каналы, и это может иметь значение для его противоишемической активности. Кроме того, винпоцетин нормализует обмен веществ в тканях мозга. Уменьшает агрегацию тромбоцитов. Снижает патологически повышенную вязкость крови. В итоге улучшается микроциркуляция.

Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность составляет примерно 57%; $t_{1/2}$ ~ 5 ч. Применяется при нарушениях нервной деятельности после перенесенного инсульта, при хронической недостаточности мозгового кровообращения, при ишемии тканей глаза, понижении слуха сосудистого или токсического генеза, ослаблении памяти, головокружении.

Переносится препарат хорошо. При внутривенном введении может вызывать гипотензию, тахикардию.

Ницерголин (сермион) сочетает в себе структуры алкалоидов спорыньи и никотиновой кислоты. Обладает α-адреноблокирующей и спазмолитической активностью. Расширяет мозговые и периферические сосуды. Используют его при нарушениях мозгового кровообращения, при мигрени, расстройствах перифери-

ческой гемодинамики, при ишемии зрительного нерва. Возможные побочные эффекты: гипотензия, головокружение, покраснение кожных покровов, зуд, диспепсические расстройства.

При ишемии головного мозга находят также применение производные никотиновой кислоты. Для последней характерно выраженное миотропное сосудорасширяющее действие на все периферические сосуды и сосуды мозга. Однако никотиновая кислота вызывает многие неблагоприятные эффекты (см. главу 22), поэтому для устранения спазма периферических и мозговых сосудов предпочитают пользоваться ее производными, более безопасными в отношении побочных эффектов. Одним из них является ксантинола никотинат (компламин), в структуре которого сочетаются элементы никотиновой кислоты и теофиллина. Он улучшает периферическое и мозговое кровообращение.

Используют также комбинированные препараты, содержащие кислоту никотиновую и другие спазмолитики, например никоверин (кислота никотиновая + папаверин), никошпан (кислота никотиновая + но-шпа).

Некоторые препараты, относящиеся к группе ГАМК и ее производных (аминалон, пикамилон), оказывают благоприятное воздействие на мозговое кровообращение. Аминалон является ГАМК, а пикамилон сочетает в себе структуры ГАМК и никотиновой кислоты. Оба препарата оказывают нормализующее влияние на мозговое кровообращение и метаболические процессы, протекающие в мозговой ткани. Пикамилон отчетливо расширяет сосуды мозга.

Уже давно было отмечено, что производные пурина (кофеин, теобромин) усиливают мозговой кровоток. Из этой группы веществ в настоящее время при нарушениях мозгового кровообращения используют пентоксифиллин (агапурин, трентал). Он оказывает умеренное сосудорасширяющее действие, уменьшает агрегацию тромбоцитов, увеличивает эластичность оболочки эритроцитов, улучшает микроциркуляцию. Сосудорасширяющий эффект, по-видимому, связан с блоком аденозиновых рецепторов. Кроме того, препарат ингибирует фосфодиэстеразу и повышает содержание в тромбоцитах цАМФ. Пентоксифиллин используют также при расстройствах периферического кровообращения, при диабетической ангиопатии, нарушении кровоснабжения глаз.

Из побочных эффектов отмечаются диспепсические явления, головокружение, гиперемия кожи лица.

Второе направление в фармакотерапии ишемии мозга связано с созданием *нейропротекторных препаратов*, повышающих устойчивость нейронов к гипоксии.

Повреждение нейронов при ишемии мозга обусловлено многими причинами: нарушением метаболизма, развитием ацидоза, изменением в высвобождении медиаторов (глутамата и др.), быстрым вхождением избыточных количеств ионов кальция в клетки, выделением свободных радикалов, протеолизом и т.д. Поэтому принципы действия нейропротекторных средств могут быть весьма разнообразны.

К веществам, которые подавляют метаболизм и повышают устойчивость мозговой ткани к гипоксии, относятся барбитураты. Натрия оксибутират также обладает антигипоксической активностью. Привлекают внимание и вещества, которые блокируют эффекты возбуждающих аминокислот, например антагонисты NMDA-рецепторов – дизоцилпин (МК 801) и др. В этом же аспекте испытывают противоэпилептическое средство ламотриджин – блокатор натриевых каналов, который одновременно уменьшает высвобождение возбуждающих аминокислот. Однако эти и ряд других групп веществ находятся в стадии исследования; пока нет единого мнения о показаниях к их использованию при ишемии мозга. Как уже отмечалось, многие препараты группы ГАМК оказывают благоприятное влияние на обменные

процессы в нервной ткани (аминалон, пикамилон и др.). Они улучшают также мозговое кровообращение. Отчетливые результаты получены и для блокаторов кальциевых каналов L-типа нимодипина, циннаризина, флунаризина. Эти препараты блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы и уменьшают вхождение избыточных количеств ионов кальция внутрь нейронов, что может обеспечить нейропротекторный эффект. Кроме того, они расширяют мозговые сосуды и, улучшая оксигенацию нервной ткани, могут способствовать нормализации метаболизма. Так, судя по имеющимся данным, нимодипин уменьшает риск развития ишемии и способствует восстановлению нарушенных после субарахноидального кровоизлияния функций нейронов. Есть основания полагать, что и винпоцетин, оказывающий положительное влияние на метаболизм мозговой ткани, обладает нейропротекторным эффектом, но это требует дополнительных исследований. Таким образом, большинство применяемых препаратов, эффективных при ишемии мозга, сочетают нейропротекторное и сосудорасширяющее действие. Лишь барбитураты, натрия оксибутират и ряд других средств для общего наркоза могут оказывать только нейропротекторное действие, обусловленное влиянием на метаболизм мозга.

При ишемических нарушениях мозгового кровообращения применяют также комбинированный препарат инстенон[1]. Он улучшает мозговое кровообращение, стимулирует ЦНС, активирует обмен веществ в нервной ткани при ее ишемии.

В целом успехи в области фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения относительно скромны. Однако важность проблемы заставляет вести интенсивные поиски новых эффективных препаратов.

В цереброваскулярной патологии особое место занимает мигрень, имеющая широкое распространение. Связана она с дисфункцией вазомоторной регуляции. Чаще возникает у женщин (около 75% случаев). Проявляется мигрень периодическими приступами односторонней пульсирующей головной боли, которая часто сопровождается тошнотой, рвотой, зрительными и слуховыми нарушениями, светобоязнью, парестезией, слабостью скелетных мышц и другой симптоматикой. Приступы могут повторяться в течение многих лет. Продолжительность каждого приступа 4—72 ч. Периодичность в среднем 1—4 раза в месяц.

Механизм развития мигрени остается невыясненным. Обсуждается значение генетических факторов, нейрогенных и сосудистых нарушений, транссудации плазмы в периваскулярные ткани. Однако какой механизм первичен, пока неизвестно. Тем не менее общепризнана важная роль в патогенезе мигрени серотонинергической системы.

Серотонин играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и функций центральной и периферической нервной системы. Он вызывает вазоконстрикцию крупных сосудов – артерий и вен (за счет влияния на серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы). Вместе с тем, стимулируя 5-HT_1-рецепторы, серотонин расширяет периферические и суживает мозговые сосуды. Существенное влияние оказывает серотонин на микроциркуляцию. Он расширяет артериолы и спазмирует венулы, что приводит к увеличению давления в капиллярах. Кроме того, серотонин по-

[1] В состав инстенона входят гексобендин, этамиван и этофиллин. Гексобендин [N,N-этилен-бис(3-метиламинопропил)-3,4,5-триметоксибензоат] обладает спазмолитическим и коронарорасширяющим эффектами. Повышает мозговой кровоток и активирует метаболические процессы (например, анаэробный гликолиз) при ишемии мозговой ткани. Этамиван (N,N-диэтиламид ванилиновой кислоты) стимулирует ЦНС и по характеру действия может быть отнесен к аналептикам (типа кордиамина). Этофиллин (гидроксиэтилтеофиллин) по своим свойствам сходен с теофиллином. Улучшает мозговое кровообращение, оказывает кардиотоническое и бронхолитическое действие.

Химические структуры некоторых средств, влияющих на мозговое кровообращение

Нимодипин

Циннаризин

Винпоцетин

Пикамилон

Ницерголин

Суматриптан

Пизотифен

Метисергид

вышает проницаемость капилляров для белковых молекул, в результате чего увеличивается поступление жидкости в окружающие ткани.

В ЦНС серотонин влияет на пост- и пресинаптические рецепторы. На одни нейроны он оказывает стимулирующее воздействие, на другие – угнетающее. Действуя на серотониновые пресинаптические рецепторы (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}), он угнетает высвобождение серотонина. Кроме того, серотониновые рецепторы (5-HT_3) обнаружены на чувствительных окончаниях нейронов, участвующих в восприятии боли.

Основная идея создания серотонинергических средств, эффективных при мигрени, заключается в синтезе веществ, избирательно действующих на те подтипы серотониновых рецепторов, которые играют основную роль в патогенезе мигре-

ни. В настоящее время считают, что к таковым следует отнести 5-HT_{1D}- и 5-HT_{1B}-рецепторы. Получен первый агонист этих рецепторов – суматриптан – высокоэффективный препарат для купирования острых приступов мигрени.

Средства, используемые при мигрени, подразделяют на две группы.

I. Средства для купирования острых приступов мигрени

- Алкалоиды спорыньи и ее производные
  Эрготамин Дигидроэрготамин (дигидергот)
- Производные индола
  Суматриптан (имигран)
- Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики – нестероидные противовоспалительные средства
  Парацетамол Кислота ацетилсалициловая
  Напроксен Индометацин Ибупрофен
- Противорвотные средства (вспомогательные средства)
  Метоклопрамид

II. Средства для профилактики приступов мигрени

- β-Адреноблокаторы
  Анаприлин Атенолол Метопролол
- Трициклические соединения
  Пизотифен (сандомигран)
- Производные лизергиновой кислоты
  Метисергид (лизерил)
- Нестероидные противовоспалительные средства
  Напроксен
- Трициклические антидепрессанты
  Амитриптилин
- Противоэпилептические средства
  Карбамазепин Клоназепам

Профилактика и лечение мигрени требуют индивидуального подбора наиболее эффективных препаратов.

Для купирования приступов мигрени издавна пользуются алкалоидами спорыньи и их дигидрированными производными (см. главы 15 и 4.2). Наиболее эффективен эрготамин. Он является частичным агонистом серотониновых рецепторов. Неизбирательно блокирует 5-HT_{1A-1D}-рецепторы. Кроме того, оказывает α-адреноблокирующее действие. В больших концентрациях угнетает и дофаминовые рецепторы. Возможно, эффективность эрготамина при мигрени связана с его вазоконстрикторным действием и уменьшением амплитуды пульсовых колебаний мозговых сосудов. Высказывается также предположение, что эрготамин снижает транссудацию плазмы через капилляры в твердой мозговой оболочке. Вводят препарат внутрь, под язык и ректально.

Для быстрого купирования приступа мигрени предложено интраназальное введение дигидроэрготамина мезилата в виде аэрозоли (дигидергот назальный спрей). Дигидроэрготамин является агонистом серотониновых рецепторов (особенно подтипа 5-HT_{1D}). Кроме того, он оказывает выраженное α-адреноблокирующее действие. Спастическое влияние на периферические сосуды незначительное. Терапевтический эффект развивается быстро. Максимальная концентрация в плазме крови определяется примерно через 45 мин. Биодоступность около 40%. Продолжительность действия 10–12 ч. Возможные побочные эффекты тош-

нота, рвота, парестезии, загрудинные боли, ощущение заложенности носа и др. Для профилактики мигрени препарат не используют.

Избирательно действующим агонистом серотониновых 5-HT_{1D}-рецепторов является суматриптан (имигран). Этому подтипу серотониновых рецепторов придается основное значение в развитии нейрососудистых нарушений при мигрени. Подтип 5-HT_{1B}-рецепторов примерно в 5 раз менее чувствителен к суматриптану (прочие подтипы 5-HT_1-рецепторов еще менее чувствительны). На серотониновые 5-HT_{2-5}-рецепторы, на адрено-, холино-, дофаминовые, ГАМК-, бензодиазепиновые рецепторы не влияет.

Эффективность препарата при мигрени обусловлена вазоконстрикцией мозговых сосудов (связана с функцией 5-HT_1-рецепторов; в других сосудистых областях сужение сосудов обусловлено стимуляцией 5-HT_2-рецепторов). Кроме того, суматриптан, действуя на пресинаптические рецепторы, уменьшает высвобождение серотонина, а также других медиаторов. Если это происходит в периваскулярном пространстве, то снижение высвобождения ряда нейромедиаторов может быть одной из причин уменьшения болевых ощущений. Вводят суматриптан внутрь, подкожно и интраназально. При энтеральном пути биодоступность его невысокая (около 14%), при подкожном – примерно 97%. При энтеральном введении эффект развивается через 30 мин, при подкожном – через 10 мин. Частично препарат связывается с белками (15–20%); $t_{1/2}$ ~ 2 ч. Общая продолжительность действия менее 12 ч. Метаболизируется в печени. Выделяются метаболиты почками.

Применяют препарат только для купирования приступов мигрени. С профилактической целью не используют.

Из побочных эффектов наиболее серьезным является способность суматриптана вызывать спазм коронарных сосудов. Поэтому не рекомендуется назначать его при ишемической болезни сердца и при возможности развития коронароспастических явлений. Отмечаются также тошнота, рвота, нарушение вкуса, головокружение, утомляемость, ощущение жара и др.

Один из известных препаратов, рекомендованных для профилактики мигрени, – метисергид. Он является антагонистом серотониновых 5-HT_2-рецепторов (в некоторых сосудах и отделах ЦНС действует как частичный агонист). Эффективен у большого процента больных. Однако использование его ограничено, так как при длительном применении (более 5–6 нед) он может вызывать недостаточность почек, ретроперитонеальный фиброз. Отмечены и другие побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея.

Остальные препараты, приведенные в классификации, представлены в соответствующих разделах.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Нимодипин – *Nimodipine*	Внутрь 0,06 г; внутривенно 0,001–0,002 г	Таблетки по 0,03 г; 0,02% раствор во флаконах по 50 мл для внутривенной инфузии
Циннаризин – *Cinnarizine*	Внутрь 0,025–0,075 г	Таблетки по 0,025 г; капсулы по 0,075 г; раствор во флаконах по 20 мл (1 мл – 0,075 г)

Продолжение табл.

1	2	3
Винпоцетин – *Vinpocetine*	Внутрь 0,005 г; внутривенно (капельно) 0,01–0,02 г	Таблетки по 0,005 г; 0,5% раствор в ампулах по 2 мл
Ницерголин – *Nicergoline*	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,01 г
Пентоксифиллин – *Pentoxyphylline*	Внутрь 0,1 г; внутривенно 0,1 г	Таблетки (драже) по 0,1 г; 2% раствор в ампулах по 5 мл
Пикамилон – *Picamilone*	Внутрь 0,02–0,05 г	Таблетки по 0,01–0,02 и 0,05 г
Суматриптан – *Sumatriptane*	Внутрь 0,05–0,1 г; подкожно 0,006 г; интраназально 0,01–0,02 г	Таблетки по 0,05–0,1 г; ампулы по 0,5 мл (0,006 г); спрей для интраназального введения по 0,01 г или 0,02 г

14.5. ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА)

Гипотензивные[1] средства снижают системное артериальное давление. Применяют их главным образом при артериальной гипертензии.

Уровень артериального давления зависит от многих факторов: работы сердца, тонуса периферических сосудов и их эластичности, объема, электролитного состава и вязкости циркулирующей крови. Все это находится под нейрогуморальным контролем (табл. 14.11).

Таблица 14.11. Эндогенные вещества, оказывающие влияние на сосудистый тонус[1]

Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Адреналин	Адреномедулин
Ангиотензин II	Ацетилхолин
Вазопрессин (антидиуретический гормон)	Брадикинин
Нейропептид Y	Вазоактивный интестинальный пептид (VIP)
Норадреналин	Гистамин
Простагландин $F_{2\alpha}$	Натрийуретические пептиды (B- и C-)
Тромбоксан	Окись азота (NO; эндотелиальный релаксирующий фактор)
Эндотелины	Простациклин (PGI_2)
	Пурины (аденозин, АТФ)
Дофамин Серотонин (5-HT) Простагландины E_2 и D_2	

[1] Приведены нейромедиаторы, нейромодуляторы, гормоны и другие биологически активные вещества.

В регуляции сосудистого тонуса принимают участие симпатическая (адренергическая) иннервация[2] и большое количество вазоактивных соединений, образующихся в организме (см. табл. 14.11). К числу последних относятся вещества эндотелиального происхождения, а также циркулирующие в крови гормоны и другие

[1] От греч *hypo* – под, ниже, *tonos* – напряжение.

[2] В нейрогенных механизмах поддержания тонуса большинства сосудов основную роль играют адренергические нервы. Лишь отдельные сосудистые области (например, скелетных мышц) имеют двойную иннервацию – адренергическую и холинергическую. Возбуждение последней вызывает расширение соответствующих сосудов. Тонус сосудов регулируется также дофаминергическими и пуринергическими нервами.

биологически активные соединения. Как известно, в эндотелии сосудов образуются как вазодилататоры (например, окись азота, простациклин, простагландин E_2, натрийуретический пептид С), так и вазоконстрикторы (эндотелины). Кроме того, тонус сосудов в значительной степени зависит от содержания многих циркулирующих в крови вазоактивных соединений как сосудосуживающего, так и сосудорасширяющего действия. Таким образом, на уровне сосудов происходит взаимодействие веществ как локального, так и системного действия.

Повышение тонуса мышц сосудов обычно происходит в результате увеличения внутриклеточного содержания ионов кальция. Это может быть связано с более интенсивным поступлением Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы или по кальциевым каналам, регулируемым рецепторами. Концентрация Ca^{2+} может повышаться и за счет внутриклеточных депо (высвобождение из эндоплазматического ретикулума; например, под влиянием вторичного передатчика инозитолтрифосфата, образующегося при активации многих рецепторов, сопряженных с G-белками). Такими путями вызывают вазоконстрикцию ангиотензин II, эндотелины и др.

Релаксация гладких мышц сосудов соответственно возникает при снижении в клетке концентрации Ca^{2+}. Например, это может происходить при блоке кальциевых каналов и уменьшении поступления Ca^{2+} извне. Подобный эффект наблюдается либо при использовании прямых блокаторов Ca^{2+}-каналов L-типа (например, нифедипина), либо в результате активации K^+-каналов (миноксидилом, диазоксидом) и возникающей при этом гиперполяризации. Последняя опосредованно приводит к блоку потенциалзависимых кальциевых каналов.

Релаксацию мышц сосудов можно вызвать и путем повышения биосинтеза в клетках вторичных передатчиков – цАМФ (так действует простациклин) или цГМФ (например, донаторами NO: нитратами, натрия нитропруссидом). Повысить содержание в клетке циклических нуклеотидов можно также путем ингибирования фосфодиэстеразы (милриноном и др.). Этот фермент регулирует инактивацию цАМФ и цГМФ.

Все эти закономерности касаются как артериальных, так и венозных сосудов.

Помимо вазоконстрикторов и вазодилататоров, имеются вещества со смешанным действием. Так, серотонин суживает большинство сосудов (органов брюшной полости, почек, легочных и мозговых сосудов), а некоторые – расширяет (сердца, скелетных мышц). Сосудистый эффект дофамина зависит от дозы. В небольших дозах, стимулируя сосудистые D_1-рецепторы, он расширяет сосуды (особенно почечные, мезентериальные). Однако в больших дозах превалирует опосредованное влияние дофамина на α-адренорецепторы сосудов (благодаря образованию из него норадреналина), что приводит к вазоконстрикции и повышению общего периферического сопротивления. Простагландины E_2 и D_2, являясь активными вазодилататорами, снижают артериальное давление. Вместе с тем в отдельных сосудистых областях они вызывают вазоконстрикцию. Так, простагландин D_2 повышает тонус легочных сосудов.

Действие гипотензивных средств может быть направлено на разные звенья физиологической системы регуляции артериального давления (рис. 14.10). Так, важную роль играют нейротропные вещества, которые уменьшают вазоконстрикторные и кардиостимулирующие адренергические влияния. Они могут действовать как на вазомоторные центры, так и на периферические отделы адренергической (симпатической) иннервации – ганглии, окончания постганглионарных волокон и адренорецепторы, что приводит к расширению кровеносных сосудов и уменьшению работы сердца.

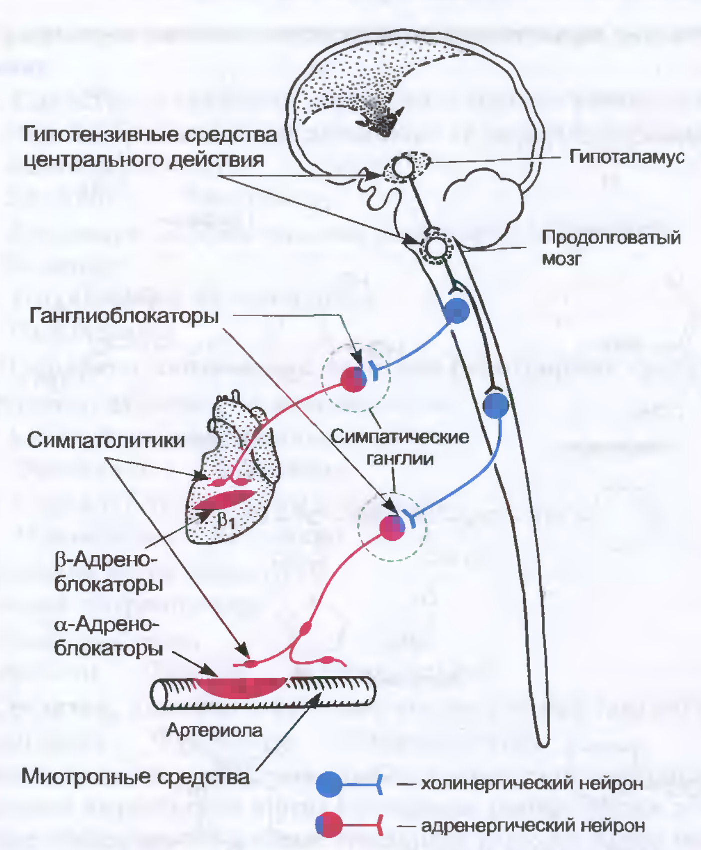


Рис. 14.10. Локализация действия нейротропных и миотропных гипотензивных средств (схема).

Представляет интерес возможность устранения прессорного действия эндогенных веществ (катехоламинов, ангиотензина II) и/или усиления эффекта вазодилататоров (брадикинина и т.п.). Кроме того, сопротивление периферических сосудов удается понизить путем воздействия на их гладкие мышцы (например, с помощью средств, влияющих на ионные каналы, веществ, высвобождающих NO и других спазмолитиков миотропного действия).

Одним из возможных путей снижения артериального давления являются также уменьшение объема циркулирующей крови и изменение ее электролитного состава.

На этих принципах основана предлагаемая классификация гипотензивных веществ, применяемых при лечении артериальной гипертензии.

I. Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на сердечно-сосудистую систему (нейротропные средства)

1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров

Клофелин Гуанфацин Метилдофа Моксонидин

2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы)

Пентамин Гигроний

3. Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики)

Резерпин

4. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы)

А. α-Адреноблокаторы

Химические структуры некоторых гипотензивных средств

Клофелин

Гуанфацин

Моксонидин

Метилдофа

Эналаприл

Каптоприл

Диазоксид

Миноксидил

Апрессин

$Na_2[Fe(CN)_5NO]$

Натрия нитропруссид

а) Блокирующие пост- и пресинаптические α-адренорецепторы
   Фентоламин   Тропафен

б) Блокирующие постсинаптические α_1-адренорецепторы
   Празозин

Б. β-Адреноблокаторы

а) Блокирующие β_1- и β_2-адренорецепторы
   Анаприлин

б) Блокирующие преимущественно β_1-адренорецепторы
   Атенолол   Талинолол   Метопролол

В. β-, α-Адреноблокаторы
   Лабеталол

II. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления

А. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

1. Ингибиторы синтеза ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента)

Каптоприл Эналаприл

2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT_1)

Лозартан

Б. Ингибиторы вазопептидаз

Омапатрилат

III. Препараты миотропного действия (миотропные средства)

1. Средства, влияющие на ионные каналы

а) Блокаторы кальциевых каналов

Фенигидин Дилтиазем

б) Активаторы калиевых каналов

Миноксидил Диазоксид

2. Донаторы окиси азота (NO)

Натрия нитропруссид

3. Разные препараты

Апрессин Дибазол Магния сульфат

IV. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики)

Дихлотиазид Фуросемид Спиронолактон

В классификации приведены лишь основные гипотензивные средства. С учетом большой потребности в этих препаратах продолжается широкий поиск новых, более эффективных и менее токсичных веществ в ряду разнообразных синтетических соединений, а также алкалоидов растительного происхождения. Большую роль играет также изучение физиологических и биохимических механизмов поддержания сосудистого тонуса на разных уровнях функционирования этой сложной системы. Такие исследования позволяют проводить поиск новых гипотензивных средств более целенаправленно и способствуют более рациональному применению имеющихся препаратов.

14.5.1. НЕЙРОТРОПНЫЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

При лечении гипертонической болезни, особенно начальных форм, иногда используют вещества с успокаивающим действием. Это могут быть анксиолитики или снотворные наркотического типа в небольших дозах. Обычно их назначают больным с лабильной психикой. Не исключено, что наряду с седативным действием они могут оказывать и некоторое угнетающее влияние на вазомоторные центры.

К гипотензивным веществам центрального действия относится производное имидазолина клофелин (катапресан, клонидина гидрохлорид, гемитон). Его гипотензивное действие связано со стимулирующим влиянием на постсинаптические α_2-адренорецепторы и имидазолиновые I_1-рецепторы[1] нейронов

[1] Открытые имидазолиновые рецепторы гетерогенны (I_1, I_2 и др.). I_1-рецепторы обнаружены в мембранах клеток в стволе мозга, хромаффинных клетках, почках, тромбоцитах. I_2-рецепторы локализуются в митохондриях и плазматических мембранах в коре головного мозга, почках, печени, тромбоцитах, плаценте и многих других органах и тканях. Выделены эндогенные лиганды, которые специфически связываются с имидазолиновыми рецепторами. Одно из таких соединений получило название *агмантин* (является декарбоксилированным аргинином).

ядер солитарного тракта в ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга. Это в свою очередь приводит к угнетению нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и снижению тонуса симпатической иннервации (рис. 14.11). В результате происходит подавление спонтанной эфферентной импульсации уже в преганглионарных симпатических волокнах. Одновременно повышается тонус блуждающих нервов. Выраженная и стойкая гипотензия связана со снижением как работы сердца (возникает брадикардия), так и общего периферического сопротивления сосудов. В связи со снижением тонуса симпатических нервов понижается высвобождение ренина. Стимулируя периферические пресинаптические α_2-адренорецепторы, клофелин уменьшает высвобождение из варикозных утолщений медиатора норадреналина. Однако это лишь некоторое дополнение к основному центральному действию препарата. Падению артериального давления может предшествовать кратковременная гипертензия (за счет возбуждения препаратом внесинаптических α_2-адренорецепторов сосудов, однако к последним клофелин имеет низкий аффинитет).

Результатом угнетающего влияния клофелина на ЦНС являются также седативный и снотворный эффекты, понижение температуры тела.

Клофелин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальный гипотензивный эффект развивается через 2–4 ч. Длительность действия обычно 6–12 ч. Выделяется препарат в основном почками.

Применяют клофелин при гипертонической болезни и гипертензивных кризах[1]. Назначают внутрь и парентерально. Клофелин следует с осторожностью

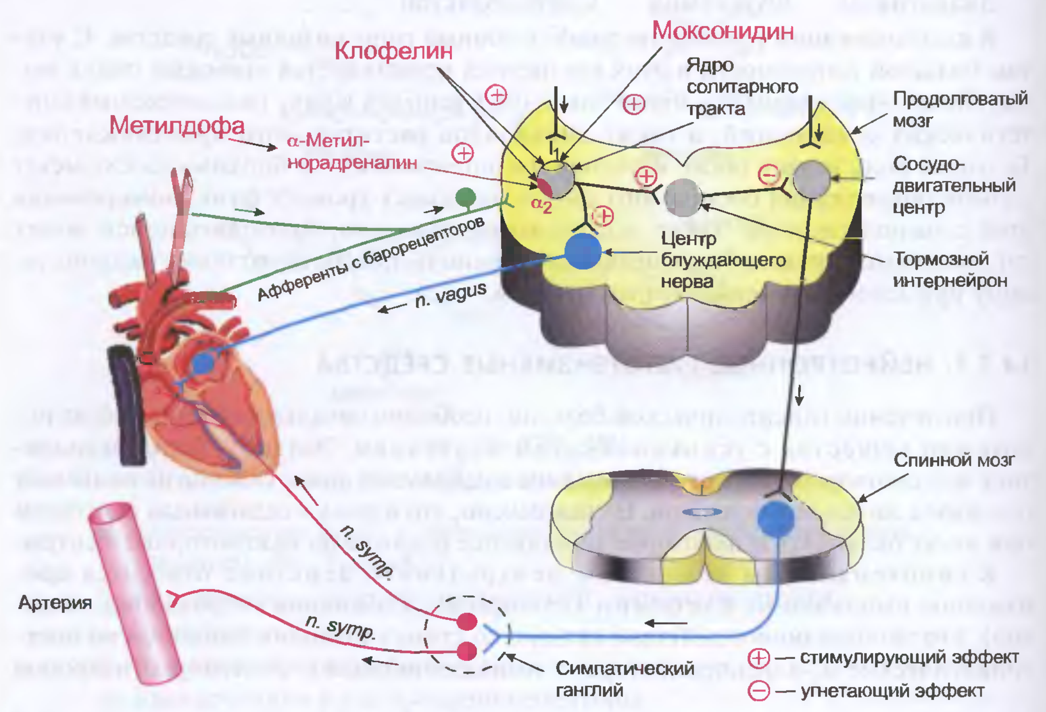


Рис. 14.11. Основная направленность действия гипотензивных средств центрального действия. α_2 – α_2-адренорецептор; I_1 – I_1-имидазолиновый рецептор.

[1] Клофелин применяют также в виде глазных капель при лечении глаукомы. Он уменьшает секрецию внутриглазной жидкости и улучшает ее отток. Миоза при этом не возникает.

применять со снотворными препаратами наркотического типа, психотропными средствами угнетающего действия, этиловым спиртом, так как возможно потенцирование их центральных эффектов. Клофелин повышает аппетит, снижает секреторную активность слюнных желез (возникает сухость во рту) и желез желудка. Возможен запор. Клофелин задерживает в организме ионы натрия и воду, поэтому его часто комбинируют с мочегонными средствами. При прекращении лечения клофелином дозу необходимо снижать постепенно во избежание синдрома отмены (гипертензивный криз, бессонница и др.).

Создана трансдермальная форма клофелина, действующая при однократном применении в течение 1 нед.

Аналогичный клофелину препарат гуанфацин (эстулик) вызывает более продолжительный эффект. $t_{1/2}$ = 12–24 ч. Назначают его 1 раз в сутки.

Синтезированы препараты, являющиеся преимущественными агонистами имидазолиновых I_1-рецепторов, к которым относится моксонидин (физиотекс). Он обладает выраженной гипотензивной активностью. Снижает артериальное давление за счет уменьшения общего периферического сопротивления, понижения продукции ренина, а также снижения работы сердца. У моксонидина отсутствует седативное действие, типичное для клофелина и метилдофы. Назначают обычно 1 раз в сутки. Основной побочный эффект – сухость во рту.

К этой же группе относится рилменидин.

К веществам, влияющим на центральные механизмы регуляции артериального давления, относят и метилдофу (метилдопа, альдомет, допегит). Метилдофа превращается в α-метилнорадреналин, который стимулирует постсинаптические α_2-адренорецепторы в ЦНС, подавляя активность нейронов, регулирующих уровень артериального давления. Влияние препарата на ЦНС проявляется также седативным действием и сонливостью.

Гипотензия при длительном введении метилдофы связана в основном со снижением общего периферического сопротивления сосудов, хотя при первоначальном введении препарата уменьшается и сердечный выброс.

При введении внутрь всасывается менее 20% препарата. Эффект наступает через 4–6 ч и продолжается до 1 сут. При необходимости метилдофу вводят внутривенно. Привыкание возникает редко. Неизмененное вещество и продукты его превращения выводятся почками.

Переносится метилдофа обычно хорошо. Однако возможны различные побочные эффекты. Об угнетающем влиянии на ЦНС упоминалось выше. Иногда возникают депрессия, паркинсонизм. Ортостатический коллапс наблюдается реже, чем при применении октадина и тем более ганглиоблокаторов. Бывают диспепсические расстройства, сухость во рту, задержка в организме ионов натрия и воды, кожные высыпания, иногда импотенция, редко агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Как уже отмечалось, симпатическая иннервация может быть блокирована и в своей периферической части – на уровне ганглиев, окончаний постганглионарных волокон и адренорецепторов, т.е. с помощью ганглиоблокаторов, симпатолитиков и адреноблокаторов.

Ганглиоблокирующие средства (пентамин, бензогексоний и др.) – это эффективные гипотензивные вещества, однако в настоящее время они утратили свою значимость в качестве лекарственных средств, применяемых при лечении гипертонической болезни. Это объясняется тем, что ганглиоблокаторы не обладают избирательным влиянием только на симпатические ганглии, а блокируют одновременно и парасимпатические ганглии. Последнее проявляется рядом неблагоприятных побочных эффектов. Так, в результате угнетения парасимпатических ганглиев нередко отмечается снижение тонуса кишечника с развитием запора, а в тяжелых случаях развивается непроходимость кишечника. Могут возникать понижение тонуса мышц мочевого пузыря, нарушение аккомодации,

сухость слизистой оболочки полости рта. Кроме того, типичным осложнением при применении ганглиоблокаторов, связанным с угнетением симпатических ганглиев и нарушением компенсаторных реакций, является ортостатическая гипотензия. К этим веществам относительно быстро развивается привыкание (подробнее см. в главе 3; 3.4).

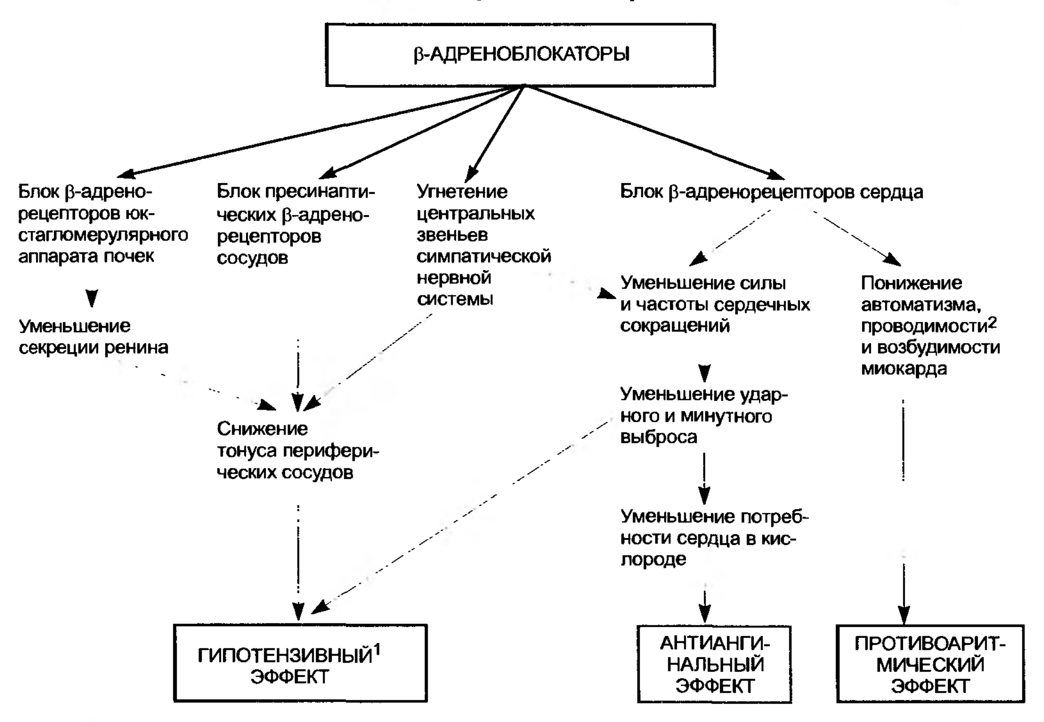
Ганглиоблокаторы применяют главным образом для управляемой гипотензии при проведении хирургических операций. Для этих целей используют преимущественно препараты короткого действия (гигроний, арфонад). Кроме того, ганглиоблокаторы могут быть использованы при гипертензивных кризах (так как они обладают коротким латентным периодом и выраженным гипотензивным эффектом), а также при отеке легких и отеке мозга.

Для лечения гипертонической болезни иногда применяют симпатолитики, которые избирательно выключают адренергическую иннервацию (см. главу 4; 4.3). Они блокируют эфферентные импульсы на уровне периферических адренергических окончаний, истощая в них запасы медиатора норадреналина. Это ведет к снижению и работы сердца, и тонуса периферических сосудов. К наиболее активным симпатолитикам, вызывающим стойкое снижение артериального давления, относятся октадин и резерпин. У резерпина, являющегося также антипсихотическим средством, имеется и центральный компонент действия (седативное действие). Октадин в ЦНС не проникает. Для обоих симпатолитиков характерен значительный латентный период. После их энтерального введения максимальное снижение артериального давления развивается через 1–3 дня и позже. Если ганглиоблокирующие средства действуют не более нескольких часов, то для симпатолитиков длительность гипотензии измеряется днями. После прекращения приема октадина и резерпина исходный (высокий) уровень артериального давления восстанавливается через 1–3 нед. Из желудочно-кишечного тракта оба препарата всасываются относительно хорошо. Привыкания к ним почти не возникает. Однако оба препарата вызывают много побочных эффектов (см. главу 4), которые ограничивают их применение.

Из веществ, блокирующих адренорецепторы (см. главу 4; 4.2), наибольшее внимание привлекают β-адреноблокаторы. Их гипотензивное действие включает ряд компонентов. Они понижают сердечный выброс, а при систематическом назначении снижают и общее периферическое сопротивление сосудов. β-Адреноблокаторы угнетают пресинаптические β_2-адренорецепторы (устраняют их стимулирующее влияние на высвобождение норадреналина), а также уменьшают выделение ренина (блок β_1-адренорецепторов). Кроме того, их гипотензивное действие связывают с угнетающим влиянием на ЦНС (схема 14.4).

При длительном применении β-адреноблокаторов наступает отчетливое снижение артериального давления. В связи с этим одним из показаний к их применению является гипертоническая болезнь. Следует иметь в виду наличие препаратов с разным спектром действия: неизбирательного (анаприлин; блокирует β_1- и β_2-адренорецепторы) и избирательного (преимущественного) действия (талинолол, метопролол, атенолол; блокируют главным образом β_1-адренорецепторы), а также адреноблокаторов, обладающих одновременно β- и α-адреноблокирующей активностью (лабеталол).

От β-адреноблокаторов, подробно представленных в главе 4.2, существенно отличается лабеталол (трандат). Неизбирательное β-адреноблокирующее действие сочетается у него с α-адреноблокирующим (в соотношении примерно 3:1). При однократном введении лабеталол уменьшает общее периферическое сопротивление и снижает артериальное давление без существенного влияния на сердечный выброс (чем отличается от β-адреноблокаторов). При длительном применении препарат уменьшает также частоту сердечных сокращений, предупреждает повышение сердечного выброса при физической и психоэмоциональной нагрузке. Уменьшает продукцию ренина. Лабеталол можно применять при раз-



[1] Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов недостаточно ясен.
[2] В терапевтических дозах не все β-адреноблокаторы снижают проводимость.

Схема 14.4. Действие β-адреноблокаторов на сердечно-сосудистую систему.

ных стадиях гипертонической болезни. Вводят его внутрь и иногда внутривенно (при гипертонических кризах). Из побочных эффектов отмечаются головокружение, ортостатическая гипотензия, возможна импотенция.

К адреноблокаторам смешанного типа действия относится также карведилол (дилатренд; см. главу 4.2.3).

α-Адреноблокаторы, блокирующие одновременно пре(α_2)- и постсинаптические α-адренорецепторы (фентоламин и др.), могут быть рекомендованы при повышении артериального давления, связанном с содержанием в крови высоких концентраций адреналина (при феохромоцитоме). Для систематического применения они не используются, так как не обеспечивают стойкой гипотензии (иногда их применяют при гипертензивных кризах).

Вместе с тем созданы α-адреноблокаторы, которые блокируют преимущественно постсинаптические α_1-адренорецепторы, практически не влияя на пресинаптические α_2-адренорецепторы (например, празозин). При действии празозина в адренергических синапсах сохраняется механизм обратной отрицательной связи и не происходит избыточного высвобождения норадреналина (выраженная тахикардия не возникает). Гипотензивный эффект празозина связан со снижением общего периферического сопротивления, обусловленным расширением резистивных сосудов (он меньше влияет на емкостные сосуды). Секрецию ренина не повышает.

Празозин хорошо всасывается из кишечника. Максимальный эффект развивается через 4—5 ч и сохраняется около 10 ч. Иногда развитие гипотензивного эффекта задерживается. Празозин выделяется в основном кишечником в виде метаболитов.

Применяют этот препарат при гипертонической болезни, сердечной недостаточности, а также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (см. раздел 4.2.1). Возможные побочные эффекты: головная боль, сердцебиение, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение; может задерживать в тканях воду.

К α_1-адреноблокаторам относится также доксазозин (кардура), превосходящий празозин по продолжительности гипотензивного эффекта (для празозина $t_{1/2}$ ~ 2–3 ч, а для доксазозина ~ 22 ч).

14.5.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМНУЮ ГУМОРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

14.5.2.1. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

Известно, что ангиотензин II относится к наиболее активным эндогенным вазопрессорным веществам и, кроме того, принимает участие в регуляции продукции альдостерона (рис. 14.12). Поэтому и возникла идея создания веществ, угнетающих ренин-ангиотензиновую систему.

Одно направление исследований связано с поиском веществ, снижающих содержание в плазме протеолитического фермента ренина (образуется в почках, в юкстагломерулярных клетках), который обеспечивает превращение ангиотензиногена в ангиотензин I (оба вещества не обладают активностью). В дальнейшем из ангиотензина I образуется вазоактивный ангиотензин II[1] (см. ниже).

Естественно, что вещества, угнетающие продукцию ренина, должны быть наиболее эффективны при повышенном его высвобождении. Последнее возникает в следующих ситуациях:

- при снижении давления и уменьшении объема крови в афферентных артериолах почечных клубочков;
- при снижении содержания NaCl в дистальных канальцах почек (сигнал идет от эпителиальных клеток плотного пятна — *macula densa* — к юкстагломерулярным клеткам, с которыми они контактируют);
- при повышении тонуса адренергической иннервации;
- при повышенной продукции простациклина и простагландина E_2.

Исходя из этих данных, продукцию ренина можно уменьшить, понижая тонус адренергической иннервации. Это можно осуществить как за счет снижения центрального симпатического тонуса (клофелин, метилдофа), так и путем блокады передачи импульсов на уровне пресинаптических окончаний (октадин, резерпин) и β_1-адренорецепторов (анаприлин и др.). В гипотензивном действии указанных нейротропных препаратов снижение выделения ренина может иметь определенное значение, но обычно оно небольшое.

Снижение продукции ренина наблюдается также при угнетении синтеза простагландинов (простациклина, $ПГЕ_2$), которые стимулируют образование и высвобождение ренина. Таким эффектом обладают нестероидные противовоспалительные средства (индометацин и др.), ингибирующие циклооксигеназу и благодаря этому подавляющие биосинтез простагландинов. Имеются препараты, которые оказывают прямое ингибирующее действие на ренин (эналкирен,

---

[1] Из ангиотензина II образуется ангиотензин III. Оба соединения имеют сходную направленность действия. Однако ангиотензин II в 4 раза превосходит ангиотензин III по вазопрессорному эффекту. Вместе с тем, по стимулирующему влиянию на продукцию альдостерона они равноценны.

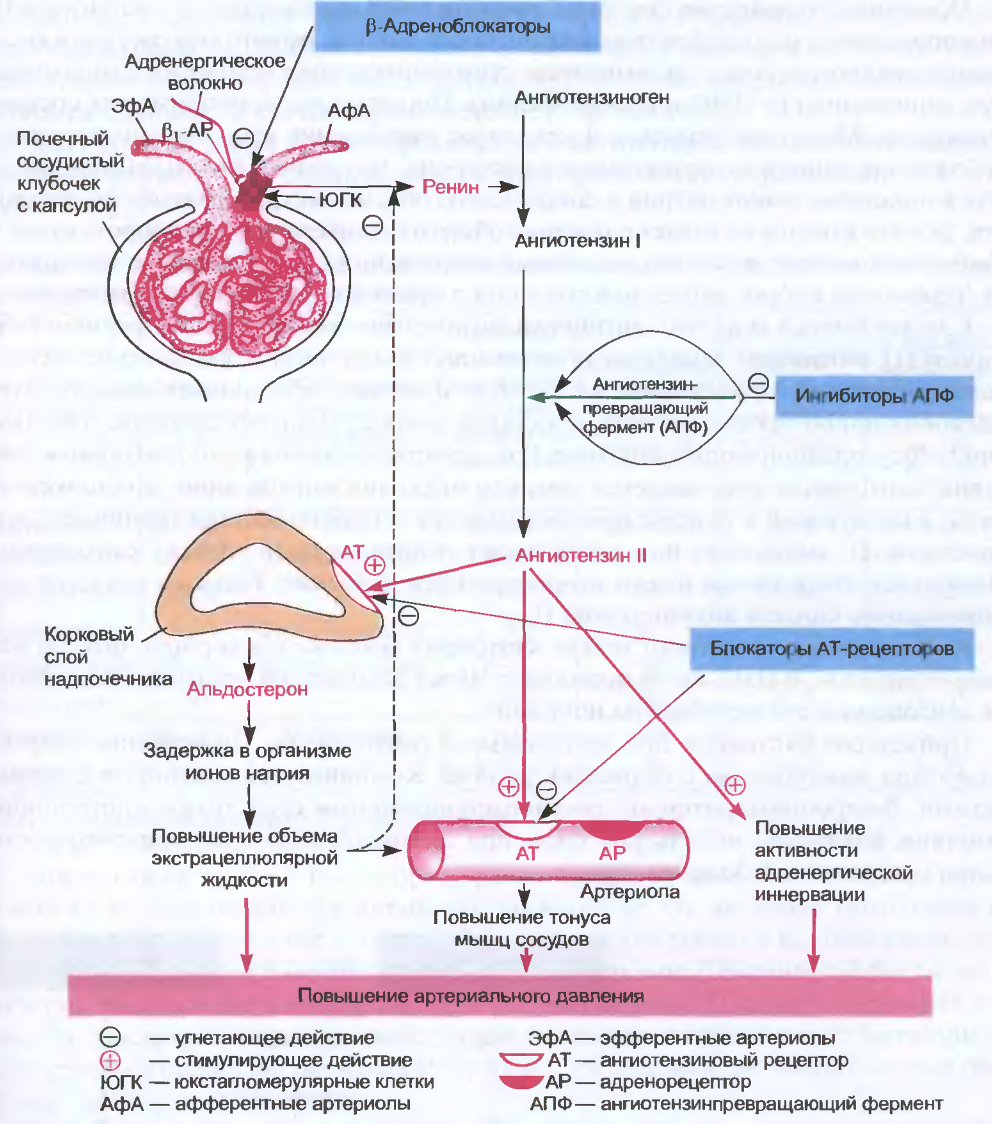


Рис. 14.12. Значение ренин-ангиотензиновой системы в регуляции артериального давления и локализация действия ряда гипотензивных средств.

ремикирен), снижая его активность. Однако эти вещества изучены недостаточно, и оценивать их перспективы затруднительно.

Большой интерес представляют препараты, ингибирующие ангиотензинпревращающий фермент. Последний является пептидилдипептидгидролазой (кининаза II). Образуется в эндотелии сосудов, в легких, почках и других периферических тканях. Этот фермент способствует превращению ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II.

Первым непептидным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента был каптоприл (капотен), применяемый и в настоящее время. Он обладает высоким сродством (аффинитетом) к ангиотензинпревращающему ферменту, намного превышающим таковое для ангиотензина I. На центральную и вегетативную нервную систему каптоприл не влияет.

Основное его действие связано с уменьшением образования ангиотензина II. Это проявляется меньшей активацией ангиотензиновых рецепторов сосудов и коры надпочечников, а также уменьшением стимулирующего влияния на симпатическую иннервацию (в ЦНС и на периферии). При этом тонус резистивных сосудов снижается. Может наблюдаться и некоторое расширение вен. Уменьшается высвобождение минералокортикоида альдостерона, что приводит к меньшей задержке в организме ионов натрия и сокращению объема экстрацеллюлярной жидкости. Все это в целом вызывает снижение общего периферического сопротивления. Сердечный выброс и частота сердечных сокращений существенно не изменяются (сердечный выброс может меняться при длительном применении каптоприла).

Следует иметь в виду, что, ингибируя ангиотензинпревращающий фермент (кининазу II), каптоприл замедляет инактивацию брадикинина, вызывающего сосудорасширяющий эффект (рис. 14.13). Как известно, брадикинин способствует высвобождению простациклина, простагландина E_2 и других веществ, оказывающих сосудорасширяющее действие. Роль простагландинов в гипотензивном действии каптоприла доказывается тем, что введение ингибиторов циклооксигеназы, участвующей в синтезе простагландинов и простациклина (например, индометацина), уменьшает или укорачивает гипотензивный эффект каптоприла. Однако все эти влияния имеют второстепенное значение. Главным является ингибирование синтеза ангиотензина II.

Из желудочно-кишечного тракта каптоприл всасывается хорошо; быстро метаболизируется. В ЦНС он не проникает. Через плаценту не проходит. Выделяются каптоприл и его метаболиты почками.

Применяют каптоприл при артериальной гипертензии. Он особенно эффективен при повышенном содержании ренина. Комбинируют каптоприл с диуретиками, β-адреноблокаторами, сосудорасширяющими средствами миотропного действия. Каптоприл используют также при застойной сердечной недостаточности и при ишемической болезни сердца.

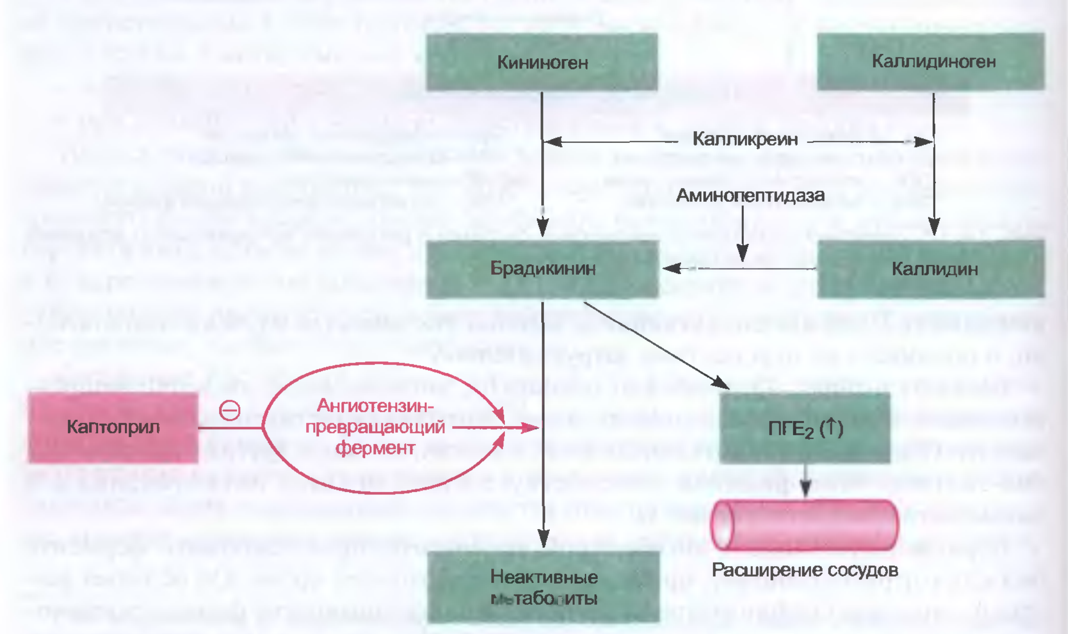


Рис. 14.13. Влияние каптоприла на метаболизм брадикинина.
(↑) – повышение концентрации; минус – ингибирующее действие; $ПГЕ_2$ – простагландин E_2.

Препарат переносится обычно хорошо. Из побочных эффектов возможны аллергические реакции (кожные высыпания, лихорадка), нарушение вкусового ощущения, ангионевротический отек, тахикардия, сухой кашель, редко лейкопения (описаны единичные случаи агранулоцитоза), протеинурия.

Синтезирован и ряд других эффективных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, трандолаприл и др. (табл. 14.12).

Таблица 14.12. Фармакокинетика ряда гипотензивных средств, влияющих на системную гуморальную регуляцию сосудистого тонуса

Препарат	Биодоступность, в %	Образование активных метаболитов	Время накопления максимальной концентрации вещества в крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Длительность гипотензивного действия, ч	Снижение концентрации вещества в крови на 50% ($t_{1/2}$, ч)
Каптоприл	60–70	–	0,5–1	25–30	6–8	2–3
Эналаприл	40–60	Эналаприлат	2–4	~50	> 24	~11
Лизиноприл	25–50	–	6–7	0	> 24	~12
Фозиноприл	30–35	Фозиноприлат[1]	3–3,5	95	> 24	11,5
Трандолаприл	40–60	Транлолаприлат	4–6	>80	~24	>10
Омапатрилат	~30	–	0,5–2	~80	>24	14–19
Лозартан	30–35	Метаболит	~3	~99	~24	6–9
Валсартан	15–30	–	1,5–3	~95	~24	7–12

[1] Метаболизируется примерно 75% фозиноприла.

Эналаприла малеат (берлиприл, ренитек, эднит) является пролекарством. В печени из него образуется метаболит эналаприлат. Он активнее каптоприла и действует продолжительнее – более 24 ч. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Препарат и метаболит выделяются почками. Побочные эффекты аналогичны таковым для каптоприла, но отмечаются реже. Последнее объясняется тем, что эналаприл и другие приведенные препараты отличаются от каптоприла отсутствием в структуре тиоловых (SH) групп, с которыми связывают многие побочные эффекты каптоприла.

Лизиноприл (диротон) по активности незначительно превосходит эналаприлат. Всасывается из кишечника медленнее, чем эналаприл, и неполно. С белками практически не связывается; не метаболизируется. Выделяется почками. Из побочных эффектов наиболее часто отмечаются головная боль, головокружение, кашель, диарея, ангионевротический отек (лица, губ, век).

Фозиноприл (моноприл) аналогично эналаприлу является пролекарством. Содержит в структуре атом фосфора. В печени из него образуется фозиноприлат. Всасывается из пищеварительного тракта медленно и не полностью. Выделяются фозиноприл и его метаболиты не только почками, но и желчью, что представляет интерес в случае использования препарата у пациентов с нарушенной функцией почек. Побочные эффекты выражены мало (головокружение, головная боль).

К эффективным ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента относится и беназеприл (лотензин), являющийся пролекарством. В организме под влиянием печеночных эстераз превращается в активное соединение – беназеприлат. Быстро всасывается из кишечника. Сохраняется гипотензия при однократном

введении препарата до 24 ч. Переносится беназеприл хорошо. Побочные эффекты выражены в небольшой степени и имеют преходящий характер.

Трандолаприл (гоптен) также является пролекарством. В печени он быстро превращается в трандолаприлат, который и обеспечивает ингибирование биосинтеза ангиотензина II. Трандолаприл – один из наиболее эффективных и длительно действующих препаратов этой группы. Благодаря высокой липофильности трандолаприлат легко проникает через тканевые барьеры. В связи с этим он активно ингибирует ангиотензинпревращающий фермент не только в эндотелии сосудов, но и в различных тканях (сердце, мозге, почках и др.). По ингибирующему влиянию на ангиотензинпревращающий фермент в тканях он превосходит эналаприл в 6–10 раз и более. Гипотензивное действие препарата сохраняется до 48 ч. Для поддержания стабильного эффекта трандолаприл принимают 1 раз в сутки.

Важно учитывать, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента полностью не блокируют биосинтез ангиотензина II. Это связано с тем, что во многих тканях обнаружены все компоненты ренин-ангиотензиновой системы – от ренина до ангиотензиновых рецепторов. Однако образование ангиотензина II в тканях регулируется и другими ферментами. Так, в сердце переход ангиотензина I в ангиотензин II в значительной степени связан с ферментом химазой (сериновая протеаза) и рядом других ферментов. Поэтому более полного выключения ренин-ангиотензиновой системы, по-видимому, можно достигнуть только *блокаторами ангиотензиновых рецепторов* (AT_1)[1].

Первым препаратом этого типа действия был саралазин. По химической структуре он относится к пептидам. Показано, что саралазин конкурирует с ангиотензином II за ангиотензиновые рецепторы в сосудах и коре надпочечника. Он является частичным агонистом ангиотензиновых рецепторов. При повышенном уровне ангиотензина II препарат снижает тонус резистивных сосудов.

Действует саралазин кратковременно (6–8 мин), так как разрушается пептидазами. Вводят его внутривенно путем инфузии. Особенно эффективен саралазин при повышенном содержании ренина. В принципе его можно применять при гипертензивных кризах. Однако с практической точки зрения для лечения артериальной гипертензии это весьма несовершенный препарат, так как он неэффективен при энтеральном введении, быстро разрушается в крови и обладает свойствами агониста. Последнее может быть причиной развития гипертензивного криза (особенно при гипоренинемии). При феохромоцитоме саралазин способен вызывать высвобождение значительных количеств адреналина.

В настоящее время получен ряд избирательно действующих антагонистов ангиотензиновых рецепторов, эффективных при энтеральном введении и обеспечивающих более длительную гипотензию (являются непептидными соединениями).

Конкурентным антагонистом ангиотензиновых рецепторов типа AT_1 является производное имидазола лозартан (козаар). Он устраняет все эффекты ангиотензина II (вазопрессорное действие, повышение продукции альдостерона, стимуляцию адренергической иннервации и др.). Понижает артериальное давление благодаря уменьшению общего периферического сопротивления. Соответственно снижается постнагрузка на сердце. Препарат уменьшает содержание альдостерона в крови. Обладает диуретическим (натрийуретическим) эффектом. Увеличивает выведение из организма мочевой кислоты (урикозурическое действие).

---

[1] Выделяют два основных подтипа ангиотензиновых рецепторов: AT_1 и AT_2. Активация AT_1 рецепторов вызывает вазоконстрикцию, а AT_2 — вазодилатацию.

При приеме внутрь быстро всасывается. В организме из него образуется активный длительно действующий метаболит, являющийся неконкурентным антагонистом AT_1-рецепторов. Метаболит в 10–40 раз активнее лозартана. Максимальная концентрация метаболита в крови создается примерно через 3 ч. Через гематоэнцефалический барьер лозартан и его метаболит практически не проникают.

Назначают препарат при артериальной гипертензии внутрь 1 раз в сутки.

Из побочных эффектов отмечаются головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Лозартан противопоказан при беременности, лактации, повышенной чувствительности к нему.

К антагонистам ангиотензина II относится также валсартан (диован), блокирующий AT_1-рецепторы.

Препарат вводится внутрь. Применяется при артериальных гипертензиях и хронической сердечной недостаточности. Переносится хорошо. Из побочных эффектов возможны головокружение, головная боль, диспепсические явления.

Блокатором ангиотензиновых рецепторов (AT_1) является и ирбесартан. Он хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Гипотензивный эффект после однократного введения сохраняется до 24 ч. Побочные эффекты возникают редко.

Одним из представителей длительно действующих блокаторов ангиотензиновых AT_1-рецепторов является телмисартан (микардис). Вводится внутрь один раз в сутки. Побочные эффекты наблюдаются редко (диспепсические нарушения, фарингит, бронхит, кашель, сыпь и др.). Однако для окончательных суждений о безопасности препарата необходимы более длительные наблюдения.

14.5.2.2. Ингибиторы вазопептидаз

Созданы гипотензивные средства, являющиеся ингибиторами вазопептидаз. К последним относятся ферменты клеточных мембран из группы цинк-металлопептидаз: ангиотензинпревращающий фермент и нейтральная эндопептидаза. Первый фермент, как уже отмечалось, способствует образованию вазопрессорного соединения ангиотензина II, а второй участвует в деструкции ряда вазодилатирующих пептидов (натрийуретических пептидов, брадикинина, адреномедулина). Полученный препарат омапатрилат ингибирует оба фермента и благодаря этому снижает образование прессорного соединения ангиотензина II и одновременно повышает содержание указанных пептидов с вазодилатирующим действием (схема 14.5). В итоге систолическое и диастолическое давление снижаются. При этом создаются благоприятные условия и для функционирования сердца. Считается, что препарат обладает кардиопротекторным действием.

Омапатрилат хорошо и быстро всасывается из пищеварительного тракта. Метаболизируется в основном в печени. Обнаруженные метаболиты фармакологической активностью не обладают. Выводятся метаболиты почками. Принимают препарат 1 раз в сутки.

Переносится омапатрилат хорошо. Из побочных эффектов, по предварительным данным, наблюдаются головная боль, кашель, диарея, кожные высыпания и др. Однако более обоснованное суждение о безопасности препарата, характере и частоте побочных эффектов можно будет высказать только после достаточно широкого исследования.

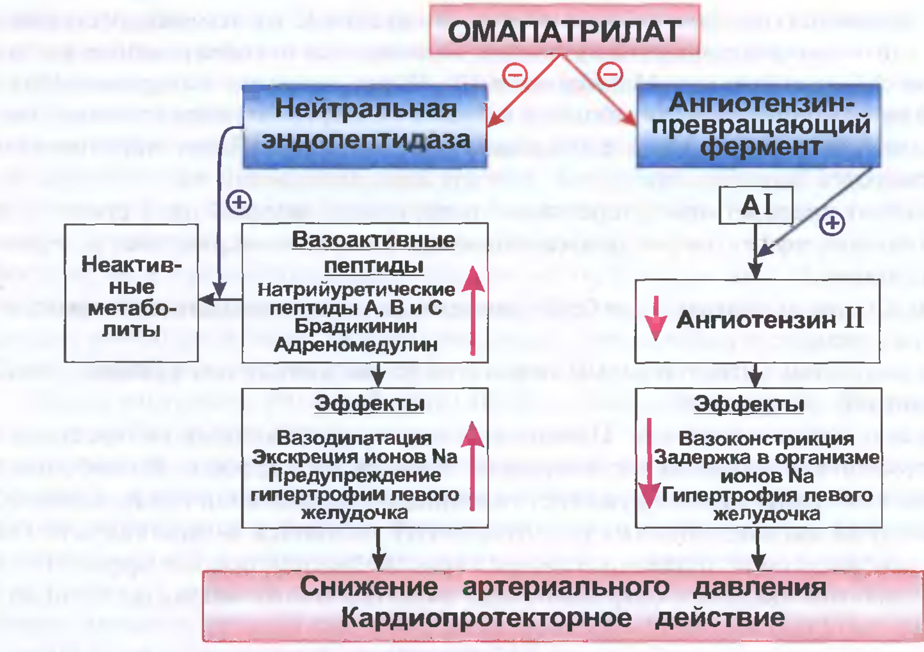


Схема 14.5. Механизм действия ингибитора вазопептидаз омапатрилата.

Примечание. В инактивации брадикинина принимает участие и АПФ. AI — ангиотензин I. Вертикальными красными стрелками обозначены изменения концентрации и эффектов (стрелка вверх — повышение, стрелка вниз — снижение).
⊕— ингибирующее действие; ⊖ — стимулирующее действие

Омапатрилат используется для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний.

14.5.3. ПРЕПАРАТЫ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ (МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА)

По механизму действия эти средства различаются довольно существенно.

14.5.3.1. Средства, влияющие на ионные каналы

А. Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (антагонисты кальция)

Хорошо известно, что в механизме поддержания тонуса гладких мышц кровеносных сосудов ионы кальция играют существенную роль. Поэтому нарушение их проникновения внутрь гладкомышечных клеток приводит к снижению сосудистого тонуса и к гипотензии. Таков механизм действия уже рассмотренных ранее блокаторов кальциевых каналов, например нифедипина (см. главу 14; 14.3; 14.4).

К группе дигидропиридинов относится и фелодипин (плендил). Он блокирует преимущественно кальциевые каналы сосудов. Биодоступность препарата при энтеральном введении составляет 15–20%; он почти полностью (> 99%) связывается с белками плазмы крови. Интенсивно метаболизируется в печени. Выделяются метаболиты почками. Отличается от фенигидина большей продолжительностью действия. $t_{1/2}$ = 11–16 ч. Назначают 1 раз в сутки. Применяют при артериальной гипертензии и стенокардии. Из побочных эффектов отмечаются головокружение, головная боль, чувство усталости; изредка возникают кожные высыпания.

Блокатором кальциевых каналов из группы производных дигидропиридина является также лацидипин (мотенс). Основное действие его направлено на каль-

циевые каналы гладких мышц сосудов. Препарат снижает общее периферическое сопротивление сосудов, вызывая гипотензию. Прямого действия на сердце практически не оказывает.

Применяется при артериальной гипертензии. Вводят внутрь 1 раз в сутки. Из побочных эффектов возможны головокружение, головная боль, сердцебиение, тошнота, пастозность на лодыжках, голенях, кожная сыпь и др.

Б. Активаторы калиевых каналов

Ряд гипотензивных средств снижает тонус сосудов благодаря открыванию калиевых каналов. Последнее вызывает гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток, что снижает поступление внутрь клеток ионов кальция, необходимых для поддержания сосудистого тонуса. Все это приводит к снижению тонуса гладких мышц сосудов и к гипотензивному эффекту (схема 14.6).

Активаторы калиевых каналов
↓
Открывание K^+-каналов
↓
Выход ионов K^+ из клетки
↓
Гиперполяризация
↓
Потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы не открываются
↓
Поступление в клетки ионов Ca^{2+} уменьшается
↓
Тонус гладких мышц сосудов снижается
↓
Сосуды расширяются
↓
Снижение артериального давления

Схема 14.6. Принцип гипотензивного действия активаторов калиевых каналов.

Наиболее активным препаратом этой группы для энтерального применения является миноксидил. Он расширяет артериолы, уменьшает общее периферическое сопротивление и благодаря этому снижает артериальное давление. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Гипотензивный эффект сохраняется до 24 ч. Основная его часть метаболизируется и выделяется почками.

Из побочных эффектов следует отметить гирсутизм[1] лица. Увеличение высвобождения ренина может приводить к задержке в организме ионов натрия и воды и к развитию отеков.

Диазоксид (эудемин) также относят к активаторам калиевых каналов. Он влияет преимущественно на *резистивные сосуды (артериолы)*. При внутривенном введении оказывает быстро наступающее и выраженное гипотензивное действие. При энтеральном введении снижение артериального давления происходит более постепенно. Помимо снижения тонуса артериол, препарат угнетает также работу сердца. Длительность гипотензивного эффекта достигает 12–18 ч. Диазоксид вводят обычно внутривенно (быстро, так как около 90% его связывается с белками плазмы). Препарат применяется для купирования гипертензивных кризов. К неблагоприятным эффектам диазоксида, препятствующим его систематическому применению, относятся задержка в организме ионов натрия и воды, гипергликемия и повышение содержания в крови мочевой кислоты.

14.5.3.2. Донаторы окиси азота

Представителем этой группы является натрия нитропруссид, который относится к *миотропным гипотензивным средствам, влияющим и на резистивные (артериолы, мелкие артерии), и на емкостные (венулы, мелкие вены)*

[1] Оволосение по мужскому типу. От лат. *hirsutus* — волосатый.

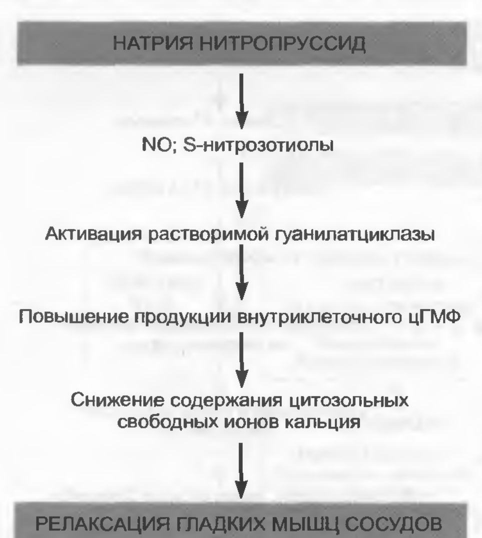


Схема 14.7. Принцип сосудорасширяющего действия натрия нитропруссида.

сосуды. Благодаря такой направленности действия препарат не приводит к увеличению сердечного выброса, так как венозный возврат к сердцу снижается. Однако рефлекторно частота сердечных сокращений повышается. По механизму действия натрия нитропруссид аналогичен нитроглицерину. Высвобождающаяся из препарата окись азота стимулирует цитозольную гуанилатциклазу, повышает содержание цГМФ, уменьшает концентрацию свободных ионов кальция; благодаря этому снижается тонус гладких мышц сосудов (схема 14.7).

При одномоментной внутривенной инъекции натрия нитропруссид действует 1–2 мин. Поэтому вводят его путем внутривенной капельной инфузии при гипертензивных кризах, при сердечной недостаточности, для управляемой гипотензии. При его применении возможны тахикардия, головная боль, диспепсические расстройства, мышечные фасцикуляции и др.

14.5.3.3. Разные миотропные препараты[1]

К *разным спазмолитикам миотропного действия*, применяемым при гипертонической болезни, могут быть отнесены апрессин, дибазол и магния сульфат.

Апрессин (гидралазин) относится *к средствам, расширяющим преимущественно резистивные сосуды (артериолы и мелкие артерии)*. Он вызывает расширение прекапиллярных резистивных сосудов и таким путем уменьшает общее периферическое сопротивление и снижает артериальное давление. На посткапиллярные емкостные сосуды влияет мало. В связи со снижением артериального давления рефлекторно возникают учащение ритма и повышение сердечного выброса. Почечный кровоток первоначально несколько возрастает, а затем возвращается к исходному уровню.

Препарат хорошо всасывается из кишечника. Максимальный эффект при энтеральном введении развивается примерно через 1 ч. Около 80–90% апрессина связывается с белками плазмы. Метаболизируется он у разных людей с неодинаковой скоростью, так как активность фермента, участвующего в его превращениях (N-ацетилтрансфераза ки-

[1] Некоторые миотропные сосудорасширяющие средства используют при эректильной дисфункции у мужчин. В физиологических условиях при половом возбуждении в кавернозных телах происходит высвобождение NO, что стимулирует образование цГМФ. Последний, стимулируя дефосфорилирование легких цепей миозина, приводит к снижению тонуса гладких мышц кавернозных тел и артерий полового члена, что способствует повышенному притоку крови и эрекции. Увеличить концентрацию цГМФ можно также за счет ингибирования фермента фосфодиэстеразы-5, участвующей в инактивации цГМФ. По такому принципу и действует силденафил (виагра), широко применяемый при эректильной дисфункции. Из побочных эффектов отмечаются гемодинамические нарушения, головная боль, ринит, покраснение кожи лица, изменение цветового зрения, диспепсия и др.

Препарат противопоказан в сочетании с нитратами, в связи с тем что это может вызвать выраженное снижение артериального давления. С осторожностью следует использовать силденафил при коронарной болезни, а также на фоне действия ингибиторов микросомальных ферментов печени (эритромицина, кетоконазола и др.) и почечной недостаточности, так как в этих случаях повышается концентрация препарата в крови и соответственно возрастают частота и степень побочных эффектов.

шечника и печени), обусловлена генетически и может различаться довольно существенно. Это следует учитывать при применении апрессина. Обычно длительность гипотензивного действия составляет 6–8 ч.

Применяют апрессин редко, так как он вызывает различные побочные эффекты (табл. 14.13): тахикардию, боли в области сердца, головную боль, диспепсические нарушения, острый ревматоидный синдром, явления, сходные с системной красной волчанкой, и др. Применение апрессина в сочетании с другими гипотензивными средствами позволяет уменьшить его дозу и снизить частоту и выраженность побочных эффектов.

Дибазол является производным бензимидазола. Он оказывает спазмолитическое действие в отношении всех гладкомышечных органов. Расширяет сосуды. Снижает артериальное давление (в результате расширения периферических сосудов[1] и уменьшения сердечного выброса). Гипотензивная активность дибазола весьма умеренна, и эффект его непродолжителен. При гипертонической болезни его обычно назначают в сочетании с другими препаратами, понижающими артериальное давление. В случае гипертензивного

Таблица 14.13. Примеры возможных побочных эффектов гипотензивных средств

Побочный эффект	Группа, препарат
Ортостатическая гипотензия	Клофелин, метилдофа, ганглиоблокаторы, α-адреноблокаторы, лабеталол (в меньшей степени β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, диуретики)
Снижение сократительной активности миокарда	Верапамил, β-адреноблокаторы, симпатолитики
Тахикардия	Фенигидин, миноксидил, диазоксид, апрессин
Брадикардия	β-Адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, резерпин
Задержка в организме Na^+ и H_2O (отеки)	Клофелин, метилдофа, α-адреноблокаторы, миноксидил
Атерогенная дислипопротеинемия	β-Адреноблокаторы, диуретики
Влияние на ЦНС (седативное действие, головокружение и др.)	Клофелин, метилдофа, резерпин, блокаторы β-адренорецепторов
Бронхоспазм	β_1,β_2-Адреноблокаторы
Сухой кашель	Ингибиторы АПФ
Снижение тонуса гладких мышц желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и др.	Ганглиоблокаторы
Острая почечная недостаточность[1]	Ингибиторы АПФ
Гиперурикемия	Дихлотиазид, кислота этакриновая, β-адреноблокаторы, диазоксид
Гипокалиемия и гипомагниемия	Дихлотиазид, кислота этакриновая
Гирсутизм	Миноксидил
Сексуальная дисфункция	Клофелин, метилдофа, α- и β-адреноблокаторы, лабеталол, ганглиоблокаторы, диуретики, миноксидил, диазоксид
Аллергические реакции	В той или иной степени возможны для всех препаратов

[1] При стенозе почечной артерии, сердечной недостаточности, гипонатриемии.

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

[1] Наряду с гипотензивной активностью у дибазола имеется своеобразное влияние на спинной мозг. Он облегчает рефлекторные реакции при наличии остаточных явлений после перенесенного полиомиелита. Благоприятный эффект оказывает дибазол и при периферическом параличе лицевого нерва. Кроме того, он обладает иммуномодулирующим эффектом.

криза дибазол вводят внутривенно. Переносится он хорошо. Побочные эффекты наблюдаются редко.

При повышении артериального давления и особенно при гипертензивных кризах иногда используют магния сульфат (вводят внутримышечно или внутривенно)[1]. Возникающая гипотензия в основном связана с прямым миотропным действием магния сульфата. Кроме того, он угнетает передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, уменьшая высвобождение из преганглионарных волокон ацетилхолина. Препарат оказывает тормозящее действие и на вазомоторные центры (главным образом в больших дозах).

Угнетение ионами магния ЦНС проявляется также успокаивающим, противосудорожным, а в больших дозах наркотическим эффектом. Широта наркотического действия мала, и при передозировке быстро наступает депрессия центра дыхания.

При введении магния сульфата в больших дозах угнетается нервно-мышечная передача (снижается количество ацетилхолина, выделяющегося из окончаний двигательных волокон).

Парентерально магния сульфат применяют также при сердечных аритмиях (см. гл. 14.2) и при эклампсии[2]. Антагонистами ионов магния являются ионы кальция. В связи с этим при передозировке магния сульфата вводят кальция хлорид.

14.5.4. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН (ДИУРЕТИКИ)

Известно, что ограничение приема натрия хлорида с пищей вызывает у больных гипертонической болезнью некоторое снижение артериального давления. Это наблюдение явилось поводом для использования в лечении гипертонической болезни мочегонных средств, способствующих выведению из организма ионов натрия и хлора (за счет нарушения их обратного всасывания в почечных канальцах) и изоосмотических количеств воды.

Такие вещества нередко называют салуретиками[3]. Важным компонентом в гипотензивном действии диуретиков является уменьшение объема экстрацеллюлярной жидкости. Это первоначально снижает сердечный выброс (который вскоре восстанавливается), а затем происходит постепенное стойкое уменьшение общего периферического сопротивления. Артериальное давление при этом снижается. Кроме того, на фоне действия диуретиков изменяется реакция сосудов на вазоактивные вещества. Усиливается эффект депрессорных средств (например, ганглиоблокаторов, симпатолитиков и др.) и ослабляется – прессорных (норадреналина, ангиотензина II). Однако в целом механизм гипотензивного действия диуретиков остается недостаточно ясным.

В качестве гипотензивного средства часто используют дихлотиазид (гипотиазид). Он повышает выведение с мочой ионов натрия, хлора и соответствующих количеств воды. На фоне действия дихлотиазида увеличивается эффективность многих гипотензивных средств. В связи с этим его часто назначают в комбинации с другими веществами, снижающими артериальное давление. Основными побочными эффектами дихлотиазида являются гипокалиемия, гипомагниемия, а также повышение содержания в крови мочевой кислоты.

Профилактика и лечение гипокалиемии заключаются в назначении калия хлорида, магния хлорида или других препаратов калия и магния (таблетки «Аспаркам», панангин).

---

[1] При введении внутрь гипотензивное действие магния сульфата не проявляется, так как препарат очень плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Внутрь магния сульфат назначают как слабительное и желчегонное средство (см. соответствующие разделы).

[2] Токсикоз второй половины беременности, который может сопровождаться повышением артериального давления и судорогами.

Из диуретиков для снижения артериального давления используют также фуросемид (лазикс) и кислоту этакриновую.

При гипертонической болезни применяется и диуретик спиронолактон (альдактон), являющийся антагонистом альдостерона[1]. Аналогично дихлотиазиду он способствует выведению ионов натрия, хлора и воды, но не вызывает гипокалиемии (возможна даже гиперкалиемия) и не приводит к накоплению в крови мочевой кислоты (подробнее о мочегонных средствах см. в главе 16).

* * *

Основная тенденция современной фармакотерапии гипертонической болезни заключается в комбинированном применении гипотензивных веществ с различным механизмом действия. Одновременное воздействие на многие звенья вазомоторной регуляции позволяет особенно эффективно лечить больных с патологически повышенным артериальным давлением.

Препараты[2]

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Клофелин — *Clophelinum*	Внутрь 0,000075—0,00015 г под кожу, внутримышечно и внутривенно 0,00005—0,0001 г (внутривенно в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, медленно)	Таблетки по 0,000075 и 0,00015 г; ампулы по 1 мл 0,01% раствора
Гуанфацин — *Guanfacine*	Внутрь 0,0005—0,001 г	Таблетки по 0,0005; 0,001 и 0,002 г
Моксонидин — *Moxonidine*	Внутрь 0,002—0,0004 г	Таблетки по 0,0002—0,0004 г
Метилдофа — *Methyldopa*	Внутрь 0,25 г	Таблетки по 0,25 г
Апрессин — *Apressinum*	Внутрь 0,01—0,025 г	Таблетки, покрытые оболочкой, и драже по 0,01 и 0,025 г
Диазоксид — *Diazoxide*	Внутривенно 0,075—0,3 г	Ампулы по 0,3 г (20 мл)
Миноксидил — *Minoxidil*	Внутрь 0,0025—0,01 г	Таблетки по 0,0025 и 0,01 г
Натрия нитропруссид — *Natrium nitroprussid*	Внутривенно капельно 2,5—3,6 мкг/кг в 1 мин	Ампулы по 0,05 г (растворяют перед употреблением)
Магния сульфат — *Magnesii sulfas*	Внутримышечно и внутривенно 1—5 г	Ампулы по 5; 10 и 20 мл 20% и 25% раствора
Каптоприл — *Captopril*	Внутрь 0,025—0,05 г	Таблетки по 0,025 г
Фозиноприл — *Fosinopril*	Внутрь 0,01—0,02 г	Таблетки по 0,01 и 0,02 г
Эналаприл — *Enalapril*	Внутрь 0,01—0,02 г	Таблетки по 0,005; 0,01 и 0,02 г
Лозартан — *Losartan*	Внутрь 0,0125—0,025 г	Таблетки по 0,0125—0,025 г

[1] Минералокортикоид альдостерон задерживает в организме ионы натрия и соответствующие количества воды и способствует экскреции ионов калия (см. главу 20; 20.5).

[2] Дозы для адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов см. соответственно в главах 4 и 14.

14.6. ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ)

Острая артериальная гипотензия может быть связана с острой недостаточностью сердца и(или) сосудистым коллапсом.

Прежде чем назначать лекарственные средства, необходимо установить, чем вызвана гипотензия (инфарктом или дистрофией миокарда, отравлением химическими веществами или микробными токсинами и др.), так как этиологическое лечение во многих случаях является наилучшим вариантом. Патогенетическую терапию артериальной гипотензии формально осуществляют препаратами, повышающими артериальное давление. Однако их можно и нужно применять, если не страдает или не будет нарушено регионарное кровообращение, особенно в жизненно важных органах.

Учитывая, что падение артериального давления связано со снижением сердечного выброса и(или) периферического сопротивления, основные гипертензивные средства, применяемые при острой гипотензии, целесообразно представить следующими группами.

Средства, повышающие сердечный выброс и тонус периферических сосудов
Адреномиметики
Адреналина гидрохлорид

Средства, повышающие преимущественно тонус периферических сосудов
а) Адреномиметики
Норадреналина гидротартрат
Мезатон
б) Ангиотензинамид

Фармакология адреномиметиков изложена ранее (см. главу 4.1)[1].

Ангиотензинамид (гипертензин) представляет собой амид естественного прессорного вещества ангиотензина II, образующегося в организме (см. рис. 14.10).

Структура ангиотензина II, представляющего собой октапептид, установлена, осуществлен его синтез (как и ангиотензинамида, выпускаемого в качестве лекарственного препарата). Основным в действии ангиотензинамида является его сосудосуживающий эффект. В этом отношении он превосходит по активности норадреналин примерно в 40 раз. Прессорный эффект ангиотензинамида связан главным образом с его действием на ангиотензиновые рецепторы артериол. При этом тонус вен возрастает незначительно. Наиболее сильно суживаются артериальные сосуды внутренних органов, кожных покровов, а также почек. Прямого влияния на сердце и его кровоснабжение ангиотензинамид практически не оказывает. Аритмии не вызывает.

Возникающие изменения в функции сердца (например, брадикардия) имеют вторичный характер и являются реакцией на повышение артериального давления.

Важно стимулирующее влияние ангиотензинамида на продукцию альдостерона, что сопровождается выраженными изменениями электролитного обмена (см. главу 20; 20.5). Основное значение для артериального давления имеет задержка в организме ионов натрия, что ведет к увеличению объема экстрацеллюлярной жидкости и повышению артериального давления.

---

[1] Синтезирован ряд новых препаратов, применяемых при артериальной гипотензии: α-адреномиметик мидодрин (гутрон), симпатомиметик регултон и др.

Ангиотензинамид усиливает выделение адреналина из мозгового слоя надпочечников. Кроме того, он в определенной степени стимулирует сосудодвигательный центр, симпатические ганглии и усиливает периферическое действие норадреналина. Однако все эти эффекты не играют существенной роли в той гипертензии, которая возникает при введении ангиотензинамида.

Вводят препарат внутривенно. Действует он очень кратковременно. По имеющимся данным, более 50% ангиотензина II разрушается за один кругооборот крови, поэтому наиболее целесообразна инфузия растворов ангиотензинамида с определенной скоростью, обеспечивающей необходимый уровень артериального давления. При этом следует учитывать, что артериолы спазмируются и это может нарушать микроциркуляцию в тканях. Попадание препарата в окружающие вену ткани не приводит к их некрозу (в отличие от норадреналина). Тахифилаксии к ангиотензинамиду не возникает. Применяют препарат при острой артериальной гипотензии.

Из побочных эффектов возможны кожные аллергические реакции, головная боль. Неблагоприятным моментом является сужение сосудов почек.

В качестве гипертензивных средств предложены также алкилизотиурониевые соединения метирон и этирон.

Назначение гипертензивных препаратов при острой гипотензии должно быть хорошо обосновано. Так, следует применять с большой осторожностью сосудосуживающие вещества типа адреномиметиков и ангиотензинамид, так как они, повышая общее артериальное давление, вместе с тем могут ухудшать кровоснабжение тканей за счет спазма артериол. В связи с этим при определенных показаниях важнее усилить микроциркуляцию в тканях (например, малыми дозами α-адреноблокаторов или сосудорасширяющими средствами миотропного действия типа натрия нитропруссида), чем повысить системное артериальное давление. При инфаркте миокарда с гипотензией иногда достаточный эффект (нормализация кровообращения, в том числе артериального давления) может быть достигнут одними сердечными гликозидами.

Заслуживают внимания вещества, с помощью которых можно повысить работу сердца и одновременно понизить общее периферическое сопротивление сосудов (так действуют β-адреномиметики, например изадрин).

Вместе с тем имеются лекарственные средства, оказывающие кардиотоническое действие и снижающие сопротивление регионарных сосудов. Таким препаратом является дофамин (допамин).

В малых дозах (1–5 мг/кг в 1 мин), стимулируя периферические дофаминовые рецепторы, дофамин расширяет почечные и мезентериальные сосуды. При этом функция сердца практически не меняется. На фоне действия α-адреноблокаторов вазодилатация почечных и мезентериальных сосудов не изменяется. При введении средних доз (5–20 мг/кг в 1 мин) сердечный выброс и частота сердечных сокращений повышаются (за счет стимуляции β_1-адренорецепторов). Почечный кровоток увеличивается. Общее периферическое сопротивление практически не изменяется, артериальное давление остается без изменений или повышается.

При введении дофамина в больших дозах становится более выраженным α-адреномиметический эффект. Периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление повышаются (этот эффект устраняется α-адреноблокаторами). Сопротивление почечных сосудов также возрастает. Сердечный выброс и частота сердечных сокращений увеличиваются (эти эффекты устраняются β-адренобло-

каторами). Кроме того, дофамин может вызвать сердечную аритмию. На дофаминовые рецепторы ЦНС при обычных путях введения дофамин не оказывает влияния, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер.

В организме дофамин, помимо окисления в норадреналин, превращается в 3-метокси-4-оксифенилуксусную кислоту (гомованилиновая кислота) и 3-метокси-4-оксифенилэтанол. Эти метаболиты обнаруживаются в моче.

Применяют дофамин путем внутривенной инфузии при шоке разного происхождения.

При гипотензии с гиповолемией хороший эффект дает переливание крови, плазмы и их заменителей или изотонического раствора натрия хлорида (особенно при кровопотере, дегидратации организма).

Таким образом, выбор препаратов для устранения остро возникающей гипотензии необходимо строго индивидуализировать. Особенно следует учитывать, что при терапии шока основным является не повышение артериального давления, а восстановление недостаточного кровоснабжения тканей или органов (сердца, мозга, почек). Поэтому главная задача заключается в выяснении основной причины неадекватности регионарного кровообращения и выборе на этой основе наиболее эффективных методов ее устранения.

При хронической гипотензии фармакотерапия носит вспомогательный характер. В этих случаях применяют лекарственные средства, стимулирующие сосудодвигательный центр (кофеин, кордиамин, препараты группы стрихнина), симпатомиметики (эфедрин), общетонизирующие средства (препараты лимонника, женьшеня), минералокортикоиды (препараты дезоксикортикостерона).

14.7. ВЕНОТРОПНЫЕ (ФЛЕБОТРОПНЫЕ) СРЕДСТВА

Состояние венозной системы имеет важнейшее значение для кровообращения в целом. Как известно, все отделы замкнутой сердечно-сосудистой системы тесно взаимосвязаны, поэтому нарушение функционирования какого-либо одного звена неизбежно сказывается на всей системе. В здоровом организме это обычно нивелируется компенсаторными механизмами. Однако на фоне патологии физиологическая регуляция кровообращения может быть недостаточной; в этом случае целесообразно использовать лекарственные средства, способствующие восстановлению нормального кровообращения.

При этом следует учитывать, что препараты могут влиять опосредованно, в том числе через венозную систему. Так, при некоторых заболеваниях сердца (например, при стенокардии, сердечной недостаточности) его деятельность можно нормализовать, понижая тонус венозных (емкостных) сосудов и соответственно уменьшая преднагрузку на сердце. Важную роль играет состояние венозного тонуса и в поддержании стабильного артериального давления, в частности, при возникновении ортостатической гипотензии. Кроме того, имеется целый ряд широко распространенных заболеваний, связанных непосредственно с венозной недостаточностью и поражением вен (варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой).

В связи с большой распространенностью патологии венозной системы фундаментальные и прикладные исследования венотропных (флеботропных) средств привлекают все большее внимание.

Иннервация вен (как и артерий) осуществляется симпатическими (адренергическими) нервами. В венах находятся α_1- и α_2- адренорецепторы; их стимуляция вызывает веноконстрикцию. Кроме того, имеются β_2-адренорецепторы, активация которых приводит к венодилатации.

С α_1-адренорецепторами контактируют окончания (варикозные утолщения) адренергических нервов, высвобождающих медиатор норадреналин. α_2- и β_2-Адренорецепторы локализуются пресинаптически, а также на постсинаптической мембране, но вне синапсов (т.е. не имеют адренергической иннервации).

В гуморальной регуляции тонуса вен играют роль многие вазоактивные эндогенные вещества, приведенные ранее (см. табл. 14.11). Однако степень венотропного действия каждого из соединений изучена недостаточно.

Обычно вещества действуют на артериальные и венозные сосуды однонаправленно. Различие заключается в преимущественном влиянии на тонус артерий или вен (см. табл. 14.14 и 14.15). Это касается и вазоконстрикторов, и вазодилататоров. Известен также ряд веществ, которые примерно в одинаковой степени влияют на тонус артерий и вен (например, натрия нитропруссид). Вместе с тем имеются и некоторые исключения. Так, дигидроэрготамин и субстанция Р снижают тонус артерий, а на вены оказывают констрикторное действие. Показано также, что серотонин расширяет артериолы, но суживает венулы.

Лекарственные средства влияющие на венозные сосуды, могут вызывать их дилатацию или констрикцию. Следует, однако, иметь в виду, что чаще всего речь идет не о специфических веществах, воздействующих только на вены, а о препаратах различных групп с выраженным венотропным компонентом действия. Тем не менее для простоты изложения все они будут представлены как венодилататоры и веноконстрикторы.

14.7.1. ВЕНОДИЛАТИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

К *венодилататорам* можно отнести:

1. Донаторы NO (нитраты, молсидомин)
2. α-Адреноблокаторы (празозин, доксазозин)
3. Симпатолитики (октадин)

Вазодилатирующее действие препаратов обычно направлено как на артерии, так и на вены. Однако соотношение артериодилатирующего и венодилатирующего эффектов у различных препаратов неодинаково. Одни влияют преимущественно на вены, другие – на артерии. У значительной части веществ расширение артерий и вен происходит примерно в одинаковой степени (табл. 14.14). Отмеченные различия следует учитывать при использовании препаратов в клинике.

Как известно, препараты, расширяющие емкостные (венозные) сосуды, понижают преднагрузку на сердце (см. табл. 14.14). Последнее представляет большой интерес, так как при ряде патологических состояний применение таких препаратов создает более благоприятные условия для работы сердца. Так, показано, что расширение емкостных сосудов и соответственно снижение преднагрузки на сердце являются основным механизмом антиангинального действия нитратов (нитроглицерина и др.). Аналогичным механизмом действия обладает антиангинальное средство из группы производных сиднонимина молсидомин. Препараты с достаточно выраженным венодилатирующим компонентом действия применяют при лечении острой и хронической сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, натрия нитропруссид, милринон и др.).

Таблица 14.14. Вазодилатирующие препараты

Венодилататоры (препараты, расширяющие преимущественно вены)	Артериодилататоры (препараты, расширяющие преимущественно артериальные сосуды)	Неизбирательные вазодилататоры (препараты, расширяющие артерии и вены примерно в одинаковой степени)
Донаторы NO (нитроглицерин, нитросорбид, изосорбида мононитрат, молсидомин) α_1-*Адреноблокаторы* (празозин, доксазозин) *Симпатолитики* (октадин)	*Миотропные сосудорасширяющие средства* (апрессин) *Активаторы K^+-каналов* (миноксидил, диазоксид) *Блокаторы Ca^{2+}-каналов L-типа* (нифедипин)	*Донатор NO* (натрия нитропруссид) *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента* (каптоприл, эналаприл, лизиноприл) *Блокаторы ангиотензиновых рецепторов* (лозартан, валсартан) *Гипотензивные средства центрального действия* (клофелин, гуанфацин) *Ганглиоблокаторы* (пентамин и др.) *Неизбирательные* (α_1, α_2) *адреноблокаторы* (фентоламин) α, β-*Адреноблокаторы* (лабеталол) β-*Адреномиметики* (изадрин) *Ингибиторы фосфодиэстеразы* (милринон)[1]

[1] Милринон ингибирует III тип фосфодиэстеразы.

Имеются данные о венотропном действии петлевого диуретика фуросемида. Об этом свидетельствует то, что при его внутривенном введении больным с острой сердечной недостаточностью сначала возникает расширение вен и лишь затем наступает диуретический эффект.

Большинство препаратов, представленных в табл. 14.14, используются в качестве гипотензивных средств. Их выбор в зависимости от состояния пациента следует осуществлять с учетом влияния на тонус вен.

14.7.2. ВЕНОКОНСТРИКТОРНЫЕ (ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИЕ) И ВЕНОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Веноконстрикторные (венотонизирующие) препараты повышают тонус гладких мышц вен.

Венопротекторный эффект включает способность препаратов уменьшать (предупреждать) повреждение вен, снижать проницаемость венул, препятствовать развитию отека, воспаления, нарушения микроциркуляции и последующего повреждения окружающих тканей.

Имеющиеся препараты этой группы можно представить следующим образом: 1. Препараты с веноконстрикторным (венотонизирующим) действием. 2. Препараты с венопротекторным действием. 3. Препараты смешанного типа (венотонизирующее + венопротекторное действие).

Представители каждой из групп приведены в табл. 14.15.

Таблица 14.15. Препараты с веноконстрикторным (венотонизирующим) и венопротекторным действием

Веноконстрикторные (венотонизирующие) препараты	Венопротекторные препараты
α-Адреномиметики: фетанол (этилэфрин), мидодрин (гутрон) *Дигидрированные алкалоиды спорыньи:* дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин, дигидроэргокриптин, вазобрал (альфа-дигидроэргокриптин + кофеин)	*Препараты рутина и его производных (биофлавоноиды; рутозиды):* рутин (рутозид), троксерутин (троксевазин) *Препараты из листьев дерева Гинкго двулопастного:* экстракт листьев Гинкго билоба (билобил, гинкио, мемоплант), гинкор форт (экстракт Гинкго билоба + гептаминола гидрохлорид[1] + троксерутин) *Синтетический препарат (производное диоксибензола):* кальция добезилат (доксиум)
Препараты смешанного действия	
Биофлавоноиды: детралекс (диосмин + гесперидин), диовенор (диосмин) *Препараты из плодов конского каштана:* эсцин, репарил, эскузан, эсфлазин, веноплант, анавенол (дигидроэргокристина мезилат + эскулин[2] + рутин) *Препараты из иглицы шиповатой (рускус; рускозиды):* цикло-3 форт (экстракт иглицы + гесперидин метилхалкон + кислота аскорбиновая) *Экстракт из виноградных косточек:* эндотелон *Синтетический препарат (производное глюкофуранозида):* трибенозид (гливенол)	

[1] Гептаминола гидрохлорид тонизирует варикозные вены и оказывает кардиостимулирующее действие. Химическое строение гептаминола: 6-амино-2-метил-гептан-2-ол гидрохлорид.

[2] Эскулин – гликозид кумарина из листьев и коры конского каштана (гликон – глюкоза, агликон – 6,7-диоксикумарин).

14.7.3. ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНОКОНСТРИКТОРНЫХ (ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИХ) И ВЕНОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одна из возможностей практического применения веноконстрикторов – это терапия ортостатической гипотензии.

Для лечения ортостатической гипотензии в идеале требуются вещества, которые избирательно повышают венозный тонус. Однако таких препаратов нет. Поэтому сейчас в основном используют α-адреномиметики и дигидрированные алкалоиды спорыньи, у которых веноконстрикторный компонент действия выражен в достаточной степени.

α-Адреномиметики относятся к синтетическим препаратам.

Фетанол (этилэфрин), являясь агонистом α-адренорецепторов, тонизирует сосуды. Повышает артериальное давление. Действует длительно. Назначают внутрь и парентерально при гипотонических состояниях, включая ортостатическую гипотензию.

Мидодрин (гутрон) также влияет преимущественно на α-адренорецепторы. Стимулируя их, он суживает артериолы и венулы. Повышает артериальное давление. Действие развивается постепенно и сохраняется продолжительное время. В организме из мидодрина образуется активный метаболит (десглимидодрин), который превосходит исходное вещество по активности. Таким образом,

мидодрин является пролекарством. Применяется при гипотонических состояниях, в том числе при ортостатической гипотензии. Вводят внутрь и внутривенно.

Дигидрированные алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин и др.) обладают выраженным влиянием на сосуды. Являются частичными агонистами-антагонистами α-адренорецепторов. Блокируя α-адренорецепторы артерий, они вызывают гипотензию. Частичный агонизм этих препаратов проявляется в отношении вен, которые они тонизируют. Благодаря последнему дигидроэрготамина мезилат и другие дигидрированные алкалоиды спорыньи широко применяют для профилактики ортостатической гипотензии. Вводят препараты внутрь и парентерально.

Иногда при ортостатической гипотензии назначают препараты конского каштана, иглицы шиповатой, трибенозид (см. ниже), однако они менее эффективны, чем приведенные выше вещества.

Особенно распространенной патологией вен является хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. Варикозное расширение вен наблюдается у 10–40% трудоспособного населения развитых стран. Одно из наиболее тяжелых проявлений этой патологии – трофические язвы кожи – отмечаются у 1–2%.

В основе развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей лежат снижение сократимости гладких мышц венозной стенки, патологическое расширение (растяжение) вен и недостаточность венозных клапанов (схема 14.8). Возникают венозный стаз и повышение венозного давления. На этом фоне активируются лейкоциты и клетки эндотелия. На их поверхности появляется большое количество молекул адгезии, способствующих взаимодействию лейкоцитов с эндотелием. Особенно активно этот процесс происходит в капиллярах и венулах. Затем происходит экстравазация лейкоцитов в окружающие ткани. В результате дегрануляции активированных лейкоцитов из них выделяются протеолитические ферменты, цитокины, свободные радикалы кислорода и другие биологически активные вещества, которые повреждают структурные, сократительные и транспортные белки, рецепторы и другие компоненты тканей. Повышается также проницаемость сосудов микроциркуляторного русла.

В результате венозной гипертензии и повреждения лейкоцитами вен и окружающих тканей возникает выраженное нарушение микроциркуляции. Это приводит к развитию отека, воспаления и деструкции тканей вплоть до образования трофических язв кожи.

В лечении этой патологии основными являются хирургические и компрессионные методы. Однако в последнее время все большее внимание привлекает фармакотерапия, что обусловлено появлением ряда новых эффективных венотропных препаратов.

Для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей[1] используют:

А. Препараты с венотонизирующим и венопротекторным действием

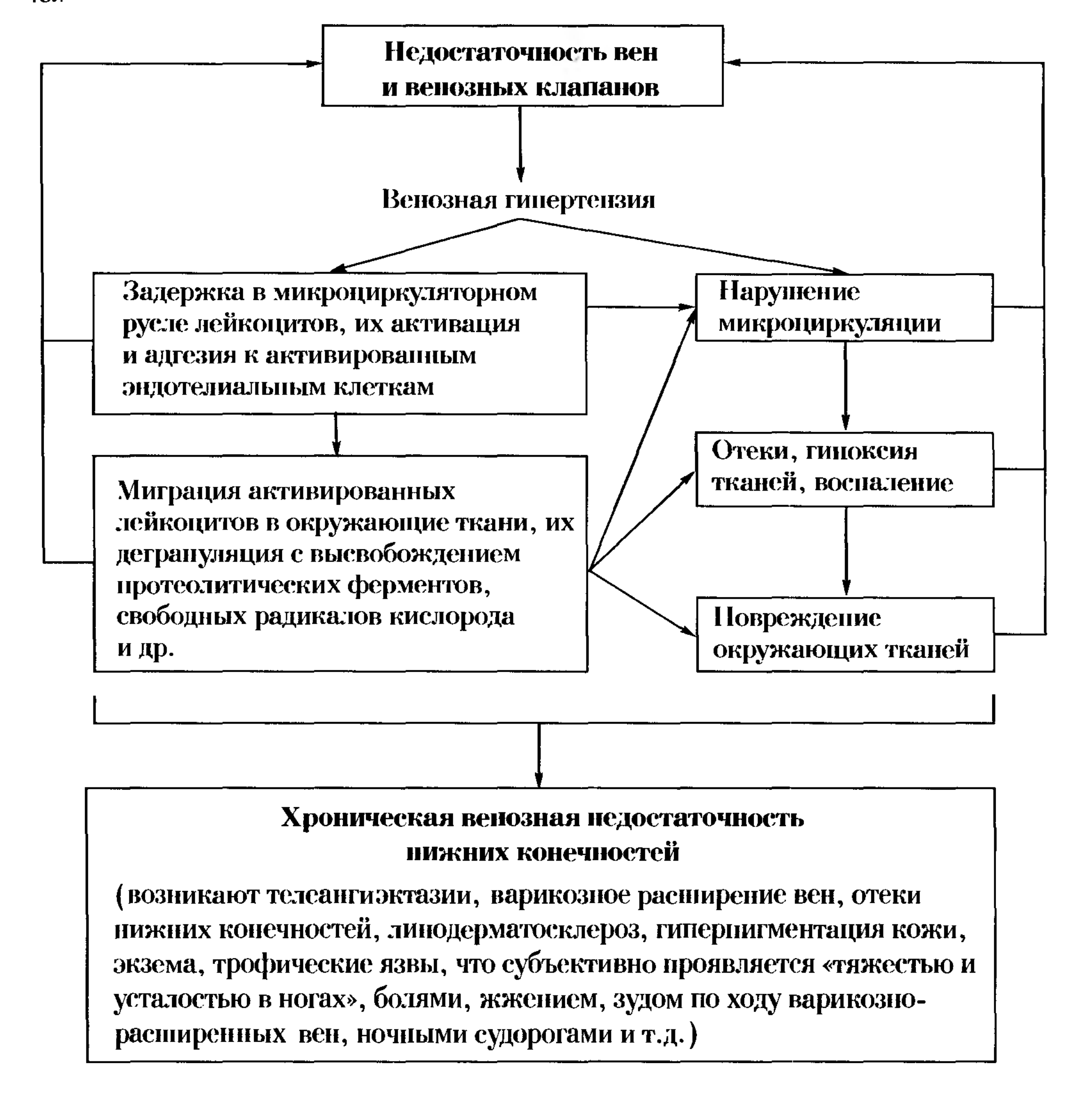
а) *Растительного происхождения* (биофлавоноиды, препараты плодов и других частей конского каштана, препараты иглицы шиповатой, экстракт виноградных косточек)

б) *Синтетические препараты* (трибенозид)

---

[1] Принципы системной и местной фармакотерапии геморроя во многом сходны с тем, что отмечено для хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Однако имеется и своя специфика. Так, при лечении геморроя большое значение имеют неопиоидные (ненаркотические) анальгетики, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, гемостатики. Естественно, что нормализация функции толстой кишки (профилактика запора) также является важным компонентом комплексной терапии геморроя.

Схема 14.8. Механизмы развития хронической венозной недостаточности нижних конеч-ностей



Б. Препараты с венопротекторным действием

а) *Растительного происхождения* (препараты рутина и его производных, препараты из листьев дерева Гинкго двулопастного)

б) *Синтетические препараты* (кальция добезилат)

А. ПРЕПАРАТЫ С ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИМ И ВЕНОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Наиболее эффективным препаратом этой группы является детралекс (дафлон 500). Содержит *биофлавоноиды* диосмин (90%) и гесперидин[1] (10%). В кишечнике под влиянием микроорганизмов диосмин быстро превращается в агликон

[1] Выделяют из незрелых плодов китайского апельсина (*Citrus sinensis*), семейства рутовых (*Rutaceae*). Диосмин получают синтетическим путем из гесперидина.

Химические структуры ряда соединений с венотропной активностью

Рутин

Троксерутин

Гесперидин

Диосмин

Цис-изомер: ангеликовая кислота
Транс-изомер: тиглиновая кислота

Эсцин
(даны основные гликозиды)

Эскулин

Трибенозид

Кальция добезилат

диосметин, который и абсорбируется. Таким образом, последний является основным действующим началом детралекса при его приеме внутрь.

Препарат оказывает разнообразное действие, способствующее эффективному лечению хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Так, он повышает венозный тонус, снижает проницаемость капилляров, улучшает микроциркуляцию. Кроме того, препарат снижает продукцию молекул адгезии, подавляет активацию и адгезию лейкоцитов, уменьшает воспалительный процесс, угнетает продукцию медиаторов воспаления и свободных радикалов кислорода; отмечено также улучшение лимфатического оттока. Все это оказывает благоприятное влияние на венозный кровоток, микроциркуляцию и трофику тканей.

Вводят препарат внутрь. Благодаря тому, что детралекс выпускается в микронизированном виде, т.е. с очень небольшим размером частиц (< 2 мкм; обычный размер немикронизированных частиц ~ 60 мкм), он значительно лучше всасывается из кишечника, чем немикронизированный препарат. Период «полужизни» диосметина – $t_{1/2}$ ~ 8–12 ч. Выводится в виде метаболитов почками (~ 2/3) и с желчью (~ 1/3).

Препарат абсорбируется и при накожном нанесении.

Детралекс обычно хорошо переносится. Побочные эффекты выражены в небольшой степени и имеют преходящий характер. Возможны диспепсические явления, боли в эпигастральной области, нарушения сна, головокружение, головная боль и др.

Помимо эффективного лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей, детралекс с успехом применяется при остром геморрое.

К этой же группе относятся *препараты плодов конского каштана* (Aesculus hippocastanum L.). Действующим началом являются производные гидроксикумарина – тритерпеновые гликозиды (сапонины). Выпускаются многие препараты, содержащие экстракт из плодов конского каштана – эсцин[1], репарил, эскузан и др. Все они обладают венотонизирующим, противоотечным и противовоспалительным эффектом. Применяют их внутрь и накожно. При их использовании иногда наблюдаются диспепсические явления. Местное нанесение препаратов (например, репарил-геля) может вызвать аллергические реакции со стороны кожи.

Венотонизирующее (α-адреномиметическое) и противоотечное действие имеется также у препаратов иглицы шиповатой (*Ruscus aculeatus*)[2]. Содержат сапонины и флавоноиды. Точный состав неизвестен. Используют обычно комбинированные препараты. Одним из них является цикло-3 форт (экстракт иглицы + гесперидин метилхалкон + аскорбиновая кислота). Принимают внутрь. Побочные эффекты – боли в области живота, тошнота.

Препаратом растительного происхождения является также эндотелон. Представляет собой очищенный экстракт *виноградных косточек* со стандартным содержанием процианидоловых олигомеров. Имеются данные, что последние, связываясь с мукополисахаридами венозной стенки, активируют синтез коллагена. Эндотелон оказывает венотонизирующее и венопротекторное действие. Уменьшает ломкость и проницаемость капилляров. Принимают его внутрь. Он быстро всасывается из кишечника. $t_{1/2}$ ~ 5–10 ч. Выделяется почками и с желчью. Из неблагоприятных эффектов отмечаются боли в области живота, тошнота, головная боль, иногда кожные аллергические реакции.

Препарат трибенозид (гливенол) – синтетическое соединение, производное глюкофуранозида. Обладает венотонизирующим эффектом. Характеризуется также венопротекторным и капилляропротекторным свойствами, улучшает микроциркуляцию, подавляет воспаление. Применяют внутрь, местно и ректально[3]. Хорошо всасывается из кишечника; $t_{1/2}$ ~ 24 ч. Метаболиты выводятся почками. Часто вызывает побочные эффекты (кожные высыпания, диспепсические явления и др.), что нередко является поводом для отмены препарата.

Б. ПРЕПАРАТЫ С ВЕНОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Наиболее хорошо известны вещества с Р-витаминной активностью. Это *группа биофлавоноидов растительного происхождения*. Эталонным препаратом является рутин (рутозид)[4]. Он понижает проницаемость и ломкость капилляров. Улуч-

[1] Эсцин – смесь тритерпеновых сапонинов (β-эсцин, криптэсцин, баррингтогенол и др.).

[2] Иглица – мышиный тёрн, рускус (Ruscus). Род вечнозеленых растений (полукустарник) семейства спаржевых.

[3] При геморрое используют препарат Прокто-Гливенол в свечах и мазях.

[4] Содержится в листьях руты пахучей, гречихе, почках цветов софоры японской и других рас-

шает микроциркуляцию, уменьшает отеки. Оказывает положительный эффект при хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Аналогичным по действию рутину является его полусинтетическое производное троксерутин (троксевазин, венорутон). Применяется внутрь, парентерально и местно (в виде геля). При введении внутрь $t_{1/2}$ ~ 24 ч. Выделяется в основном с желчью. Побочные эффекты: в отдельных случаях возникают эрозивные поражения пищеварительного тракта, кожные высыпания аллергической природы, головная боль.

Привлекают внимание *препараты из листьев дерева Гинкго двулопастного* (Ginkgo biloba[1]). Действующим началом являются флавонгликозиды и терпенлактоны (гинколид, билобалид). В практической медицине используют стандартизованный экстракт листьев Гинкго билоба. Выпускается он под торговыми названиями билобил, гинкио, мемоплант. Оказывает антиоксидантное, противоотечное и антиагрегантное действие. Принимают внутрь. Всасывается хорошо. $t_{1/2}$ ~ 4,5 ч. Иногда возникают диспепсические явления, кожные аллергические реакции, головная боль.

Синтетический препарат кальция добезилат (доксиум) повышает резистентность капилляров, снижает их проницаемость, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, а также несколько снижает агрегацию тромбоцитов. Принимают внутрь для системного действия. Он хорошо всасывается из кишечника. Действует кратковременно. $t_{1/2}$ ~ 1 ч. В неизмененном виде выделяется с мочой. Возможны побочные эффекты в виде диспепсических явлений, кожных аллергических реакций. Последние иногда вынуждают прекратить применение препарата.

Препарат абсорбируется и при накожном применении.

14.7.4. ВЕНОСКЛЕРОТЕРАПИЯ

В данном случае речь идет об использовании веносклерозирующих препаратов, которые при введении в вену вызывают ее облитерацию. На месте бывшего венозного сосуда развивается соединительная ткань, которая может полностью рассосаться. Обычно в качестве склерозирующих препаратов используют некоторые детергенты (коагулируют эндотелиальные белки) или гиперосмотические растворы (дегидратирующие эндотелиальные клетки). В нашей стране для этих целей применяют детергенты децилат (тромбовар, фибро-вейн) и полидоканол (этоксисклерон), обладающие поверхностной активностью и вызывающие повреждение эндотелия вен и тромбообразование, что и приводит к облитерации вены.

14.7.5. МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Местное применение препаратов имеет вспомогательное значение. Однако с учетом простоты такой метод лечения используется довольно часто, хотя эффективность его не всегда очевидна. Для местного лечения назначают многие из уже

---

[1] Род листопадных голосеменных деревьев, семейства гинкговых, высотой до 30–40 м. Живут более 1000 лет.

упоминавшихся препаратов с венопротекторной активностью (гель препаратов Гинкго, крем комбинированного препарата цикло-3 форт, мази троксерутина, гели препаратов плодов конского каштана – венитан и др.); препараты, препятствующие тромбообразованию (мази и гели, содержащие гепарины); глюкокортикоиды, обладающие противовоспалительным и противоаллергическим эффектом (в мазях, кремах; особенно при дерматите и экземе); противомикробные средства; местные анестетики, а также вещества, способствующие очищению и заживлению язв.

При местном применении препаратов следует иметь в виду возможность сенсибилизации и последующего развития контактного дерматита. Поэтому желательно предварительно проверять реакцию кожи пациента на выбранные препараты. Следует также с осторожностью использовать лекарственные средства, которые при накожном нанесении нередко вызывают аллергические реакции (например, местные анестетики, неомицин, полимиксин, некоторые венотропные препараты, гепариноиды и др.).

14.7.6. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ВЕН

Одним из основных путей предупреждения тромбоза является нормализация нарушенного кровообращения, в том числе венозного. При необходимости прибегают к препаратам, препятствующим образованию тромбов или способствующим их растворению (см. главу 19). К ним относятся следующие группы: *антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики,* а также *средства, улучшающие реологические свойства крови* [пентоксифиллин (трентал); низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин и др.)].

Выбор препаратов определяется степенью выраженности патологии и состоянием пациента.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Детралекс – *Detralex*	Внутрь 0,5	Таблетки по 0,5 г
Эсцин – *Escin* (Репарил)	Внутрь 0,02–0,04 г; местно гель	Таблетки (драже) по 0,02 г; 1% и 5% крем и гель по 40,0 и 50,0 г
Цикло-3 форт – *Cyclo-3 fort*	Внутрь 0,4 г	Капсулы по 0,4 г
Трибенозид – *Tribenozide* (Гливенол)	Внутрь 0,2–0,4 г	Капсулы по 0,4 г; таблетки по 0,2 г
Троксерутин – *Troxerutin* (Троксевазин)	Внутрь 0,3–0,6 г; внутривенно и внутримышечно 0,5 г; местно гель	Капсулы по 0,2 и 0,4 г; 10% раствор в ампулах по 5 мл; 2% гель в тубах по 40,0 г
Билобил – *Bilobil* (Гинкго Билоба)	Внутрь 0,04–0,05 г	Капсулы по 0,04 г; таблетки по 0,05 г

Глава 15

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Нарушения секреторной и двигательной активности пищеварительного тракта отмечаются при многих заболеваниях и патологических состояниях. Для нормализации функций желудочно-кишечного тракта используют большой арсенал лекарственных средств. В основном он включает вещества, непосредственно влияющие на секреторную и моторную функции желудка и кишечника, а также на экскреторную активность поджелудочной железы и печени. Вместе с тем в их числе рассматриваются средства, регулирующие аппетит, а также рвотные и противорвотные средства.

15.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Аппетит регулируется сложной нейрогуморальной системой. Она включает как центральные, так и периферические механизмы. Вкусовые, обонятельные, зрительные ощущения, сигналы из пищеварительного тракта, обмен веществ в периферических тканях, гормональные влияния – все это может быть условно отнесено к периферическим механизмам. В ЦНС аппетит контролируется «центром голода» (латеральные ядра гипоталамуса) и «центром насыщения» (вентромедиальные ядра гипоталамуса). В значительной степени аппетит зависит от функционального состояния лимбической системы и коры головного мозга (особенно лобных долей). Что касается медиаторных механизмов, то основное значение в регуляции аппетита имеют норадренергическая, дофаминергическая и серотонинергическая системы и соответствующие рецепторы (β_1- и β_2-адренорецепторы, α_1-адренорецепторы, дофаминовые D_1-рецепторы, серотониновые 5-HT_{1B}- и 5-HT_{2C}-рецепторы). В организме обнаружены вещества, участвующие в контроле аппетита и энергетического баланса. Часть из них повышает аппетит (*орексигенное действие*). К ним относятся нейропептид Y, орексины А и В, грелин[1], гормон, стимулирующий высвобождение гормона роста, ГАМК и другие. Вместе с тем, выделены эндогенные соединения, подавляющие аппетит (*анорексигенное действие*). Они представлены лептином[2], α-меланоцистимулирующим гормоном, гормонами, стимулирующими высвобождение тиреотропного и кортикотропного гормонов, нейротензином, серотонином, глюкагоноподобными пептидами, холецистокинином и прочими.

При пониженном аппетите назначают средства, стимулирующие аппетит. С этой целью могут быть использованы горечи, например настойка полыни, получаемая из полыни горькой (*Artemisia absinthium*). Настойка полыни содержит гликозид абсинтин, а также эфирное масло, состоящее из терпенов и изомера кам-

---

[1] *Грелин* – пептид (28 аминокислот); первично секретируется в желудке, откуда он поступает в циркулирующую кровь. Является эндогенным лигандом рецепторов, регулирующих продукцию гормона роста. Его орексигенное действие локализуется в гипоталамусе и возможно опосредовано через нейропептид Y.

[2] *Лептин* – гормон, продуцируемый клетками жировой ткани (адипоцитами). Попадая в кровь, а затем в гипоталамус, лептин сигнализирует о состоянии энергетических ресурсов в жировой ткани. Лептин снижает аппетит, препятствуя развитию ожирения. Это связывают с тем, что в гипоталамусе он угнетает продукцию орексигенных соединений и стимулирует образование анорексигенных веществ.

форы абсентола. Механизм их действия заключается в том, что они возбуждают рецепторы слизистой оболочки полости рта и рефлекторно повышают возбудимость центра голода. При последующем приеме пищи усиливается первая (сложнорефлекторная) фаза секреции желудка.

Стимулирующим влиянием на аппетит обладают также некоторые психотропные средства (аминазин, амитриптилин, лития карбонат), нейротропные гипотензивные средства (клофелин), анаболические стероиды.

Имеются также специальные *средства, снижающие аппетит (анорексигенные*[1] *средства)*. Они находят применение при лечении алиментарного[2] ожирения, которое отягощает течение многих заболеваний, приводит к нарушению обмена веществ, расстройствам со стороны сердечно-сосудистой системы.

Наиболее целесообразный путь лечения ожирения заключается в ограничении количества и калорийности принимаемой пищи. Однако в данном случае лимитирующим моментом является тягостное ощущение голода. Чтобы его устранить, иногда и применяют средства, подавляющие аппетит (см. главу 23).

15.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Фармакологическая регуляция слюнных желез осуществляется в основном путем влияния на их иннервацию. Как известно, возбуждение холинергических нервов вызывает обильное выделение жидкой слюны, поэтому вещества, обладающие м-холиномиметической активностью (пилокарпина гидрохлорид, карбахолин, прозерин и др.), усиливают слюноотделение. Наоборот, м-холиноблокаторы (группа атропина) понижают секрецию слюнных желез. Практическое значение имеет последняя группа препаратов. Их применяют при гиперсаливации, возникающей при паркинсонизме, глистных инвазиях, отравлении солями тяжелых металлов.

При применении атропиноподобных веществ по другим показаниям (при язвенной болезни, спастических явлениях со стороны гладкомышечных органов) уменьшение секреции слюнных желез, проявляющееся сухостью в полости рта, является побочным эффектом.

15.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также ряда гормонов желудочно-кишечного тракта и других эндогенных веществ. Так, известно, что повышение тонуса блуждающего нерва, а также высвобождение гастрина и гистамина усиливают секреторную активность желудка. Вместе с тем устранение холинергических влияний или действия гистамина и гастрина снижает секрецию желудочного сока. Имеется ряд веществ, образующихся в организме, которые угнетают секрецию желез желудка. К ним относятся секретин, холецистокинин (табл. 15.1), простагландины (например, простагландин E_2), вазоактивный пептид кишечника (VIP[3]), пептид, угнетающий секрецию желудка (GIP[4]), и др.

---

[1] От греч. *an* – отрицание, *orexis* – аппетит.
[2] От лат. *alimentarius* – пищевой, продовольственный, *alo* – питать.
[3] VIP – Vasoactive intestinal peptide.
[4] GIP – Gastric inhibitory peptide.

Таблица 15.1. Эффекты некоторых гормонов желудочно-кишечного тракта

Препарат	Эффекты			
	секреция HCl желудка	секреция ферментов поджелудочной железы	секреция гидрокарбоната натрия поджелудочной железой	сокращение желчного пузыря
Гастрин	++	++	+	+
Секретин	– –	+	++	+
Холецистокинин (панкреозимин)	–	++	+	++

Примечание. Плюс – стимулирующий эффект, минус – угнетающий.

Исходя из знания особенностей секреторной функции желудка и ее нейрогуморальной регуляции, определяют фармакотерапию соответствующих патологических состояний.

Фармакологическое воздействие на секреторную активность желез желудка нередко требуется для обеспечения необходимой переваривающей активности желудочного сока. При недостаточности желез желудка применяют вещества, стимулирующие их секрецию, или средства заместительной терапии. Вместе с тем при некоторых заболеваниях и патологических состояниях может возникать необходимость в снижении секреторной активности желудка. Например, при язвенной болезни желудка и гиперацидном[1] гастрите подавление отделения желудочного сока и уменьшение его кислотности оказывают благоприятное влияние на течение патологического процесса.

15.3.1. СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА. СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

К этим группам относятся диагностические и лечебные средства, включая средства заместительной терапии.

С диагностической целью назначают гастрин, гистамин, экстрактивные вещества. Если причиной пониженной секреции желудка являются функциональные нарушения, указанные вещества существенно увеличивают отделение желудочного сока. При органических поражениях слизистой оболочки желудка этого не происходит.

В данном случае лучшим диагностическим средством является гастрин. Он образуется в антральной части желудка (при приеме пищи), затем всасывается в кровь и поступает к железам фундальной части желудка, усиливая их секрецию. По активности он во много раз превосходит гистамин и действует избирательно на железы желудка. Гастрин оказывает также стимулирующее влияние на паракринные клетки типа энтерохромаффинных или тучных клеток, что вызывает высвобождение из них гистамина. Гастрин состоит из 2 полипептидов (гастрин-1 и гастрин-2), каждый из которых включает 17 аминокислот.

Гастрин, как и гистамин, увеличивает выделение хлористоводородной кислоты и пепсиногена. Кроме того, он повышает продукцию внутреннего фактора Касла. Гастрин стимулирует также секрецию поджелудочной железы и желчеобразование.

[1] От греч. *hyper* – сверх, лат. *acidus* – кислый.

В медицинской практике используют синтетический фрагмент гастрина, состоящий из остатков 5 аминокислот и получивший название пентагастрин.

Гистамин, стимулируя гистаминовые H_2-рецепторы желудка, значительно повышает количество желудочного сока и его кислотность. Следует, однако, учитывать, что спектр действия гистамина достаточно широк. Гистамин снижает артериальное давление, увеличивает проницаемость сосудов, тонизирует мышцы бронхов, кишечника и т.д. Для того чтобы эти влияния не возникали, предварительно вводят один из противогистаминных препаратов, блокирующих гистаминовые H_1-рецепторы (димедрол, дипразин, диазолин; см. главу 25). Они устраняют все эффекты гистамина, за исключением его стимулирующего влияния на желудочную секрецию (в небольшой степени сохраняется и гипотензивное действие гистамина)[1].

К лечебным средствам, повышающим секрецию желудочного сока, относятся углекислые минеральные воды.

Нередко при недостаточности желез желудка прибегают к средствам заместительной терапии. С этой целью назначают натуральный или искусственный желудочный сок, пепсин и кислоту хлористоводородную разведенную.

15.3.2. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА

Обычно такие препараты применяются при язвенном поражении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающем при дисбалансе между эрозивным действием хлористоводородной кислоты и пепсина и защитными механизмами гастродуоденальной слизистой оболочки. Поэтому основная тактика лечения при такой патологии заключается в уменьшении секреторной активности желез желудка и усилении цитопротекторных механизмов.

Основные вещества, угнетающие экскрецию хлористоводородной кислоты желудка, могут быть представлены следующими группами (рис. 15.1).

I. Ингибиторы протонового насоса
Омепразол Пантопразол

II. Средства, блокирующие гистаминовые H_2-рецепторы
Ранитидин Фамотидин Циметидин

III. Средства, блокирующие холинорецепторы
а) М-холиноблокаторы неизбирательного действия
Атропина сульфат
б) Средства, блокирующие преимущественно $м_1$-холинорецепторы
Пирензепин

IV. Простагландины и их синтетические производные
Мизопростол

Кроме того, весьма перспективны *блокаторы гастриновых рецепторов.* Уже синтезированы первые вещества такого типа (например, проглумид), но практического применения они еще не получили.

Значительным достижением в деле создания веществ, снижающих кислотность желудочного сока, является синтез производного замещенного бензимидазола — омепразола (лосек, пептикум). Это представитель принципиально нового типа

---
[1] Подробнее о гистаминовых рецепторах и противогистаминных средствах см. в главе 25.

Пища
Антральные G-клетки
Сосуд
Гастрин
ЭХП
Г
$М_1$
Ацх
$М_1$-холинoблокаторы
n. vagus
м
н
Ацх
$м_1$
М-холиноблокаторы неизбирательного действия
Антагонисты гастрина
$Н_2$-блокаторы
Гистамин
Ацх
Простагландины
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Г
$Н_2$
$М_3$
ПГ
Париетальная клетка
Ca^{2+}
Аденилатциклаза
Ca^{2+}
цАМФ
K^+
H^+, K^+-АТФаза
Cl^-
H^+
Ингибиторы протонового насоса (H^+, K^+-АТФазы)

Рис. 15.1. Направленность действия средств, угнетающих секрецию хлористоводородной кислоты желудка.
ЭХП – энтерохромаффиноподобные клетки (паракринные клетки); Г – рецепторы, взаимодействующие с гастрином (холецистокининовые рецепторы ССК-В). Блокатором этих рецепторов является проглумид; ПГ – простагландиновые рецепторы; $Н_2$ – гистаминовые рецепторы; м – м-холинорецепторы; н – н-холинорецепторы; Ацх – ацетилхолин; G-клетки – содержат гастрин. Плюс – стимулирующее действие, минус – блокирующее (угнетающее).

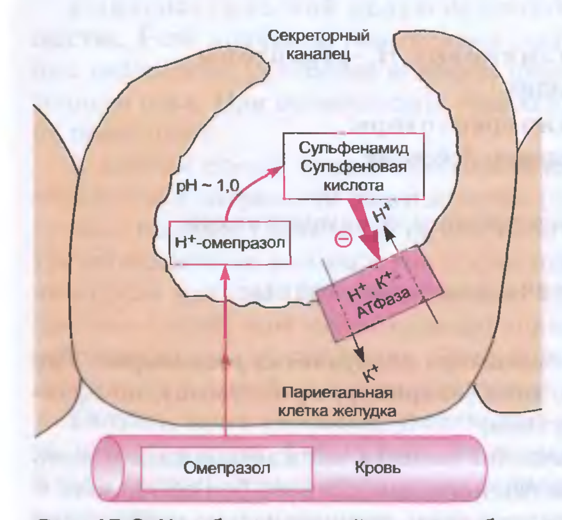


Рис. 15.2. Ингибирующее действие метаболитов омепразола на протоновый насос (H^+, K^+-АТФазу) париетальных клеток желудка.
Минус – ингибирующее действие.

противоязвенных препаратов, угнетающих функцию протонового насоса (H^+, K^+-АТФазы) париетальных клеток желудка (рис. 15.2). Сам омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральном pH неэффективен. Однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную H^+,K^+-АТФазу, взаимодействуя с ней за счет дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где имеется необходимая среда для образования сульфенамида. Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2–4 мин). Сульфен-

амид, являющийся катионом, абсорбции не подвергается. Таким образом, омепразол является пролекарством.

Омепразол эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию хлористоводородной кислоты. Снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсиногена. Кроме того, у омепразола обнаружена *гастропротекторная активность*, механизм которой неясен. Продукцию внутреннего фактора Касла препарат не изменяет. На скорость перехода пищевой массы из желудка в двенадцатиперстную кишку не влияет.

Всасывается омепразол быстро. Действует продолжительно (назначают 1 раз в сутки) (табл. 15.2). Он подвергается быстрой биотрансформации. Следует учитывать, что концентрация омепразола в плазме не коррелирует со степенью и продолжительностью подавления секреции хлористоводородной кислоты желудка ($t_{1/2}$ ≈ 1 ч, а длительность действия до 2—3 сут).

Таблица 15.2. Фармакокинетика ряда препаратов, понижающих секрецию хлористоводородной кислоты желудка (при энтеральном введении)

Препараты	Биодоступность, %	Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Период «полужизни», $t_{1/2}$, ч	Количество приемов в сутки
Омепразол	50—55	1	95—96	~1	1—2
Пантопразол	~77	2—2,5	~98	~1	1—2
Лансопразол	70—90	1—1,5	~97	0,6—1,4	1—2
Ранитидин	40—60	2—3	12—18	1,7—3	1—2
Фамотидин	40—45	1—3	15—20	3—8	1—2
Низатидин	>90	1—3	~35	1—2	1—2
Циметидин	60—70	0,5—1,5	13—25	~2	1—2
Пирензепин	20—30	3—4	~12	8—20	2—3
Мизопростол	>80	0,2—0,5	81—89	0,5—0,9	2—4

Омепразол обладает высокой эффективностью при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, желудка, при язвенном пептическом эзофагите, синдроме Золлингера—Эллисона[1]. Назначают его внутрь.

Препарат хорошо переносится. Возможны диарея, тошнота, кишечные колики, слабость, головная боль и другие побочные эффекты, однако они выражены в небольшой степени и наблюдаются лишь у части пациентов. Обычно отмечается компенсаторная гипергастринемия.

К ингибиторам протонового насоса относится также препарат пантопразол. Фармакологические его свойства и показания к применению подобны таковым для омепразола.

Аналогичными препаратами являются лансопразол, рабепразол.

В качестве *блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов* в настоящее время используют ранитидин, фамотидин, низатидин и циметидин, которые обладают выраженной активностью при достаточной безопасности. В химическом отношении блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов можно рассматривать как производные гистамина.

[1] Сочетание пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки с аденомой (гастриномой) панкреатических островков.

Гистаминовые H_2-рецепторы связаны с аденилатциклазой. Это проявляется в том, что при возбуждении гистамином H_2-рецепторов происходит повышение содержания внутриклеточного цАМФ. При этом возрастает секреторная активность париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Кроме того, увеличение содержания цАМФ при стимуляции гистамином H_2-рецепторов установлено в тучных клетках, базофилах, Т-лимфоцитах, клетках миокарда, жировой ткани, в некоторых отделах ЦНС (табл. 15.3).

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Их наиболее выраженный эффект связан с влиянием на секрецию желез слизистой оболочки желудка. Действуют они на гистаминовые H_2-рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают вызванную различными раздражителями секрецию хлористоводородной кислоты. Снижается и базальная секреция последней. В меньшей степени угнетается вызванная секреция пепсиногена и, возможно, внутреннего фактора Касла. Объем желудочного сока уменьшается.

В экспериментах на животных было показано, что блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов устраняют или уменьшают другие эффекты, связанные с возбуж-

Таблица 15.3. Гистаминовые H_2-рецепторы и их блокаторы

Подтип гистаминовых рецепторов	Эффекты, связанные с возбуждением гистаминовых H_2-рецепторов		Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов
	локализация рецепторов	эффект	
H_2	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка	Повышение секреторной активности	**Ранитидин** **Циметидин** **Фамотидин** **Низатидин**
	Сердце	Повышение частоты сокращений, положительный инотропный эффект	
	Гладкие мышцы артериальных сосудов	Снижение тонуса	
	Миометрий	Угнетение сократительной активности	
	Нейроны ЦНС	Разные эффекты	
	Тучные клетки	Угнетение дегрануляции	
	Базофильные лейкоциты	То же	
	Нейтрофильные лейкоциты	Снижение хемотаксиса, угнетение высвобождения лизосомальных ферментов	
	Т-лимфоциты	Снижение цитотоксической активности, понижение продукции фактора, угнетающего миграцию макрофагов	
	Жировая ткань	Повышение высвобождения жирных кислот	

Примечание. Ряд данных получен только на животных.

дением гистаминовых H_2-рецепторов (положительный хронотропный эффект, угнетение сократимости миометрия и пр.). Однако практическая значимость влияния блокаторов на гистаминовые H_2-рецепторы разной локализации не выяснена.

Большинство блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов обладают низкой липофильностью и поэтому в ЦНС проникают плохо. Выделяются они преимущественно в неизмененном виде, в основном почками. Небольшая часть выводится кишечником, куда они попадают с желчью.

Применяют блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов при язве двенадцатиперстной кишки и желудка, при гипергастринемии, пептическом (рефлюкс) эзофагите, эрозивном гастрите, дуодените.

Из лекарственных препаратов этой группы широко применяется ранитидин (зантак), который отличается высокой блокирующей активностью и избирательностью действия в отношении гистаминовых H_2-рецепторов в сочетании с низкой токсичностью. Ранитидин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Антиандрогенного действия практически не оказывает (в отличие от циметидина). Незначительно влияет на активность микросомальных ферментов печени. Выделяется почками (примерно 55%; 4–8% – в виде метаболитов) и кишечником (45%). Хорошо проходит через плацентарный барьер; при назначении внутрь обнаруживается в небольших количествах в спинномозговой жидкости.

Ранитидин хорошо переносится больными и серьезных побочных эффектов не вызывает. У части больных отмечаются головная боль, утомляемость, возможны кожная сыпь, диарея или запор.

С учетом значения *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни желудка был создан препарат ранитидин висмут цитрат (пилорид), сочетающий в себе свойства блокатора гистаминовых H_2-рецепторов с высокой бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Препарат обладает выраженной терапевтической эффективностью при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Фамотидин (квамател) активнее ранитидина и действует более продолжительно (примерно на 30%). Антиандрогенное действие у него отсутствует. На микросомальные ферменты печени не влияет (табл. 15.4).

Низатидин сходен с ранитидином.

Циметидин (цинамет, тагамет) уступает ранитидину по активности (в 5–10 раз), избирательности и продолжительности действия. Эффект сохраняется около 6 ч. Обладает антиандрогенной активностью (блокирует рецепторы андрогенных гормонов), в связи с чем может вызывать у мужчин нарушение половой функции и гинекомастию (увеличение грудных желез). Оказывает угнетающее влияние на систему микросомальных энзимов печени (связывается с рецепторами цитохрома Р-450, который относится к оксидазам смешанных функций) и поэтому может потенцировать действие ряда лекарственных средств (диазепама, анаприлина, теофиллина и др.). При длительном применении циметидина следует контролировать состав периферической крови, так как он может вызывать лейкопению.

Таблица 15.4. Сравнительная оценка ряда блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов

Препарат	Относительная активность	Длительность действия, ч	Блокирование андрогенных рецепторов	Ингибирование микросомальных ферментов печени
Циметидин	1	6	+	+
Ранитидин	5–10	8	–	±
Фамотидин	33	12	–	–
Низатадин	5–10	8	–	–

Химические структуры некоторых веществ, применяемых при язвенной болезни желудка

Ранитидин

Пирензепин

Омепразол

Карбеноксолон

$R = SO_3[Al_2(OH)_5] \cdot 16\,H_2O$

Сукралфат

О холиноблокаторах подгрупп *а* и *в*, приведенных в классификации, см. главы 3.3; 3.4.

Представляет интерес препарат пирензепин (гастроцепин), блокирующий преимущественно м$_1$-холинорецепторы. Это трициклическое соединение, являющееся производным бензодиазепина. Все эффекты, наблюдаемые при действии пирензепина, периферического происхождения, так как через гематоэнцефалический барьер он практически не проходит.

Механизм и локализация действия пирензепина недостаточно ясны. Рядом авторов показано, что он блокирует м$_1$-холинорецепторы энтерохромаффинных клеток и парасимпатических ганглиев желудка (см. рис. 15.1).

Действие пирензепина проявляется в угнетении базальной и вызванной специфическими раздражителями секреции хлористоводородной кислоты и пепсиногена. Пирензепин вызывает также снижение высвобождения гастрина в ответ на пищевое раздражение.

Имеются данные о том, что пирензепин в определенной степени повышает устойчивость клеток слизистой оболочки желудка к повреждению. Это так называемое *гастропротекторное действие*, которое не связано со снижением секреции желудочного сока. Аналогичным образом действуют простагландины (например, простагландин E_2). Однако в гастропротекторном действии пирензепина простагландины участия не принимают.

В небольшой степени пирензепин снижает секрецию слюнных желез.

Из желудочно-кишечного тракта он всасывается не полностью (примерно 1/2—1/3 дозы). Вещество в незначительной степени метаболизируется. Через гематоэнцефалический барьер и плаценту пирензепин не проходит. Всосавшаяся часть препарата выделяется почками, а также с желчью в неизмененном виде.

15.3.3. АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Нередко для снижения избыточной кислотности желудочного сока прибегают к антацидным[1] средствам. Они представляют собой основания, которые вступают в химическую реакцию с хлористоводородной кислотой желудочного сока и нейтрализуют ее. К антацидным средствам относятся натрия гидрокарбонат, магния окись, магния трисиликат, алюминия гидроокись и кальция карбонат.

Приведенные препараты различаются рядом свойств: скоростью развития действия, эффективностью, всасываемостью из кишечника и способностью оказывать резорбтивное действие, образованием в желудке CO_2 (табл. 15.4).

К быстродействующим антацидным средствам относится натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$). Однако он вызывает образование в желудке CO_2.

$$NaHCO_3 + HCl \rightleftarrows NaCl + CO_2 + H_2O.$$

Это приводит к растяжению желудка и, кроме того, может быть причиной вторичного повышения отделения хлористоводородной кислоты. Действует препарат кратковременно. Натрия гидрокарбонат хорошо растворим в воде, легко абсорбируется и может быть причиной системного алкалоза.

К препаратам магния относятся магния окись (MgO) и магния трисиликат [$2MgO \cdot 3SiO_2 \cdot (H_2O)_n$]. Действие их развивается медленнее, чем натрия гидрокарбоната. Магния окись в 3—4 раза активнее натрия гидрокарбоната[2]. CO_2 при применении препаратов магния не образуется.

$$MgO + 2HCl \rightleftarrows MgCl_2 + H_2O.$$

Соединения магния плохо растворимы. Лишь очень небольшая их часть всасывается из кишечника. Системного действия они обычно не оказывают. Однако при патологии почек возможна гипермагниемия. При приеме в больших количествах соединения магния вызывают послабляющее действие. Магния трисиликат обладает также адсорбирующими свойствами.

---

[1] От греч. *anti* — против, лат. *acidus* — кислый.

[2] По нейтрализующей активности рассмотренные антацидные средства можно расположить в следующий ряд: магния окись > алюминия гидроокись > кальция карбонат > магния трисиликат > натрия гидрокарбонат (активность определяется по способности нейтрализовать определенные количества хлористоводородной кислоты).

Таблица 15.4. Сравнительная характеристика антацидных средств

Препарат	Антацидный эффект			Дополнительные эффекты	Образование в желудке CO_2	Возможность развития системного алкалоза	Побочные эффекты
	выраженность	скорость развития	продолжительность				
Натрия гидрокарбонат – $NaHCO_3$	Высокая	Быстрая	Кратковременная		+	+	Возможна задержка в тканях ионов натрия и воды (отеки)
Кальция карбонат осажденный – $CaCO_3$	"	"	Длительная		+	Возможен при приеме больших доз	Гиперкальциемия, гиперкальциурия[1]. Возможно запирающее действие
Магния окись – MgO	"	Медленная	"				Выраженное послабляющее действие. Гипермагниемия[1]
Магния трисиликат – $2MgO{\cdot}3SiO_2$	Умеренная	"	"	Адсорбирующее действие			Возможна гипермагниемия (меньше, чем у MgO). Маловыраженное послабляющее действие
Алюминия гидроокись – $Al(OH)_3$	Низкая	"	"	Адсорбирующее и вяжущее действие			Запирающее действие. Связывание в кишечнике фосфатов (гипофосфатемия)

[1] В основном при почечной недостаточности.

Алюминия гидроокись [$Al(OH)_3$] является антацидным и адсорбирующим средством[1]. При взаимодействии с хлористоводородной кислотой желудка CO_2 не образуется.

$$Al(OH)_3 + 3HCl \rightleftarrows AlCl_3 + 3H_2O.$$

---

[1] При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидном гастрите и других воспалительных процессах пищеварительного тракта применяют препарат алмагель, в состав которого входят гель алюминия гидроокиси, магния окись и D-сорбит. Алмагель-А, кроме указанных ингредиентов, содержит местный анестетик анестезин.

Системного алкалоза при ее применении не возникает. Может вызывать запор.

Антацидной активностью обладает также кальция карбонат осажденный ($CaCO_3$, мел осажденный). Взаимодействие его с хлористоводородной кислотой желудочного сока приводит к образованию углекислоты.

$$CaCO_3 + 2HCl \rightleftarrows CaCl_2 + CO_2 + H_2O.$$

Действие развивается быстро. Из пищеварительного тракта кальция карбонат всасывается незначительно и поэтому обычно системного действия не оказывает. Однако в больших дозах может вызывать гиперкальциемию и системный алкалоз. Кальция карбонат, как и препараты алюминия, иногда является причиной запора.

15.4. ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ

Гастропротекторы (цитопротекторы) включают группы препаратов, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и в той или иной степени препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов (кислот, щелочей, ферментов и др.)[1]. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). В основном такие препараты предназначены для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Издавна для защиты слизистой оболочки желудка применяли вяжущие средства, слизи, адсорбирующие вещества. Однако за последние годы появились более совершенные лекарственные средства подобного типа, которые частично приведены в настоящем разделе (табл. 15.6).

Гастропротекторы могут быть представлены двумя основными группами:

1. Препараты, создающие механическую защиту слизистой оболочки (язвенной поверхности)

Сукралфат Висмута трикалия дицитрат

2. Препараты, повышающие защитную функцию слизистого барьера и устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих факторов

Карбеноксолон Мизопростол

Сукралфат (антепсин) представляет собой вязкий желто-белый гель, состоящий из сульфатированного сахарида сукрозы и полиалюминиевого оксида. При pH < 4,0, т.е. в кислой среде, происходит его полимеризация. Образуется клейкое вещество, которое особенно интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сукралфат сохраняет вязкость и клейкость и в двенадцатиперстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность в желудке и двенадцатиперстной кишке гель прочно покрывает примерно на 6 ч. В гастропротекторном действии сукралфата принимают также участие простагландины и SH-содержащие вещества[2].

Принимают препарат до еды и перед сном. Учитывая, что кислота является активатором полимеризации сукралфата, нельзя комбинировать последний с антацидными средствами и блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов. Сукралфат

---

[1] Средства, уменьшающие продукцию HCl и пепсина, к гастропротекторам не относят. Однако эти виды действия могут сочетаться с гастропротекторным эффектом.

[2] Имеются данные, что последние играют роль и в гастропротекторном действии алюминия гидроокиси.

Таблица 15.6. Фармакотерапия язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

Группа препаратов	Эффекты			
	снижение секреции HCl	нейтрализация HCl	гастропротекторное действие	антибактериальное действие в отношении *Helicobacter pylori*
Ингибиторы протонового насоса				
Омепразол			+	
Лансопразол				
Пантопразол				
Рабепразол				
Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов				
Ранитидин				
Фамотидин				
Низатидин				
Циметидин				
М-холиноблокаторы				
Пирензепин			+	
Пропантелин				
Атропин				
Антацидные средства				
Магния окись				
Кальция карбонат			+	
Алюминия гидроокись			+	
Гастропротекторы				
Мизопростол	+			
Сукралфат				
Карбеноксолон				
Висмута трикалия дицитрат				+
Антибактериальные средства				
Амоксициллин				
Кларитромицин				
Тетрациклин				
Метронидазол				

Примечание. Основной эффект отмечен розовыми прямоугольниками. Плюсом обозначены дополнительные виды действия отдельных препаратов.

не всасывается и системное действие не оказывает. Из побочных эффектов возможны запор, сухость в ротовой полости.

К этой же подгруппе относится **висмута трикалия дицитрат**[1] (де-нол, висмута субцитрат, трикалий дицитратовисмутат) – $[Bi(OH)_3(C_6H_5O_7)_2]_n$. Он представляет собой коллоидную суспензию, которая под влиянием хлористоводородной кислоты желудка образует белый осадок, обладающий высоким сродством к

[1] В слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружена грамотрицательная спиралевидная бактерия *Helicobacter pylori*, которую в большинстве случаев считают причиной развития хронических гастритов и образования язв. Лечение при обнаружении этого возбудителя заключается в назначении висмута трикалия дицитрата, метронидазола и антибиотиков (тетрациклина, кларитромицина и амоксициллина).

гликопротеинам слизистой оболочки, особенно некротических тканей язвенной поверхности. В результате язва покрывается защитным белым слоем полимер-гликопротеинового комплекса. Побочных эффектов препарат практически не вызывает.

К числу веществ, усиливающих барьерную функцию слизи, продуцируемой клетками слизистой оболочки желудка, относится карбеноксолон натрий (биогастрон). Является циклическим тритерпеном, получаемым из корней солодки (*Glycyrrhiza*). Под влиянием карбеноксолона секреция слизи усиливается, она становится более вязкой, образуя достаточно прочный защитный барьер. Кроме того, показано, что карбеноксолон ингибирует ферменты, принимающие участие в инактивации простагландинов. В ряде работ установлено также, что одновременно угнетаются активация пепсиногена и переход его в пепсин.

Всасывается препарат из желудка. Около 90% связывается с белками плазмы. Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Выделяется в основном кишечником (около 1% – почками).

Более благоприятный эффект дает при язвенной болезни желудка, чем двенадцатиперстной кишки.

Побочные эффекты обусловлены тем, что карбеноксолон имеет стероидоподобную структуру и обладает отчетливой минералокортикоидной активностью. Последняя проявляется в задержке в организме воды, ионов натрия; возникают отеки, гипертензия, гипокалиемия[1]. Спиронолактон устраняет эти эффекты, но нивелирует и терапевтический эффект. Диуретики из группы тиазидов препятствуют задержке в тканях воды, не влияя на гастропротекторный эффект карбеноксолона.

Как известно, в слизистой оболочке желудка в основном синтезируются простагландины E_2 и I_2, которые повышают устойчивость ее клеток к повреждающим воздействиям, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке. Кроме того, они угнетают секрецию хлористоводородной кислоты, повышают секрецию бикарбоната и слизи. Отмечено также, что простагландины стимулируют регенерацию клеток слизистой оболочки. В принципе, такие препараты целесообразно использовать в качестве гастропротекторов, однако у многих пациентов они вызывают диарею, что существенно ограничивает их применение. В настоящее время из группы простагландинов в качестве противоязвенного препарата применяют мизопростол (синтетическое производное $ПГЕ_1$). Он эффективен при энтеральном введении. Особенно показан для профилактики язвенного поражения слизистой оболочки желудка при применении нестероидных противовоспалительных средств. По эффективности при остром развитии язвы желудка заметно уступает блокаторам гистаминовых H_2-рецепторов. Часто вызывает диарею.

К гастропротекторам может быть также отнесен соматостатин, используемый для остановки кровотечения из пептических язв.

Таким образом, действие гастропротекторов направлено на обеспечение более благоприятных условий для заживления пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки за счет предохранения их от действия повреждающих факторов. Вместе с тем имеются и специальные препараты, которые непосредственно стимулируют процесс регенерации язв желудка и двенадцатиперстной кишки. К ним относятся оксиферрискорбон натрия, солкосерил, метилурацил, витамин U, анаболические стероиды.

---

[1] Лучше переносится аналогичный препарат Caved S (*Deglycyrrhizinated liquorice*), содержащий щелочи. Минералокортикоидной активностью он практически не обладает.

15.5. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ ЖЕЛУДКА

Средства, усиливающие моторику желудка (так называемые *прокинетические средства*), включают метоклопрамид (см. главу 15; 15.6; антагонист периферических и центральных дофаминовых D_2-рецепторов, агонист серотониновых 5-HT_4-рецепторов), цизаприд (являясь агонистом серотониновых 5-HT_4-рецепторов, опосредованно активирует холинергические нейроны интрамурального сплетения, что повышает высвобождение ацетилхолина), домперидон (мотилиум; блокирует периферические дофаминовые D_2-рецепторы) и другие препараты. Их используют при задержке эвакуации содержимого из желудка, а также при гастроэзофагеальном рефлюксе.

При повышенной моторике желудка применяют холиноблокаторы (атропиноподобные и ганглиоблокирующие вещества и средства, сочетающие оба типа действия, например бускопан и пробантин) и спазмолитики миотропного действия (папаверин, но-шпа и др.).

15.6. РВОТНЫЕ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

15.6.1. РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота — это сложнорефлекторный акт, в осуществлении которого принимают участие многие группы мышц (желудка, тонкой кишки, диафрагмы, брюшной стенки и др.). Она возникает при активации центра рвоты самыми разнообразными стимулами. Это могут быть вызывающие отвращение зрительные, обонятельные или вкусовые ощущения. Раздражение вестибулярного аппарата и интерорецепторов различной локализации также может быть причиной рвоты. Кроме того, установлено, что с центром рвоты связана специальная хеморецепторная зона, получившая название пусковой (trigger zone). Расположена она на дне IV желудочка (рис. 15.3). Стимуляция хеморецепторов пусковой зоны приводит к возбуждению центра рвоты. Установлено, что на нейронах указанной зоны находятся дофаминовые D_2-рецепторы, серотониновые 5-HT_3-рецепторы, $м_1$-холинорецепторы.

Химические вещества, вызывающие рвоту, действуют на хеморецепторы пусковой зоны или возбуждают рвотный центр рефлекторно. К веществам, которые стимулируют дофаминовые рецепторы данной зоны, относится апоморфина гидрохлорид. Центральное действие апоморфина доказывается тем, что рвота наступает тотчас после его нанесения на пусковую зону в незначительных количествах. Кроме того, в эксперименте показано, что рвотные движения возникают при парентеральном введении апоморфина даже при полном удалении желудочно-кишечного тракта.

Активирующее влияние на пусковую зону оказывают также препараты наперстянки, некоторые противобластомные средства (хлорэтиламины и др.), морфин.

К веществам, возбуждающим рвотный центр рефлекторно, относятся препараты термопсиса и ипекакуаны, однако чтобы вызвать рвоту, их не применяют (см. главу 13; 13.3). При энтеральном введении они стимулируют рецепторы желудка и в больших дозах рефлекторно вызывают рвоту. Действующие вещества этих препаратов (термопсин, эметин) при всасывании оказывают и непосредственное возбуждающее влияние на хеморецепторы пусковой зоны.

Только периферическое действие оказывают меди сульфат и цинка сульфат, раздражающие слизистую оболочку желудка. Рвота при их энтеральном вве-

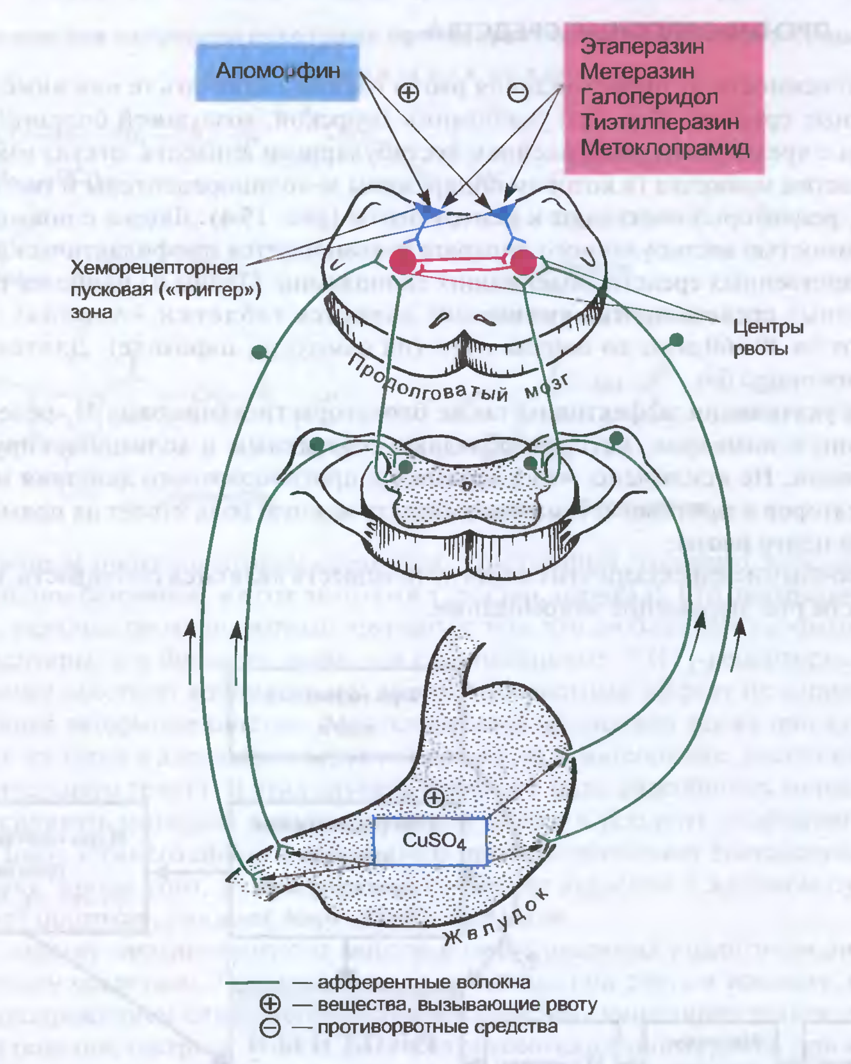


Рис. 15.3. Основная направленность действия ряда рвотных и противорвотных средств.

дении имеет рефлекторный характер и не устраняется при разрушении пусковой зоны.

Своеобразно действуют алкалоиды вератрума. Они вызывают рвоту вследствие стимулирующего влияния на узловатые ганглии (*g. nodosum*) афферентных волокон блуждающих нервов.

Рвотные средства имеют очень ограниченное применение. Иногда при острых отравлениях, если промывание желудка по каким-либо причинам трудно осуществить, назначают апоморфин (вводят его под кожу). Кроме того, апоморфин находит применение при лечении алкоголизма для выработки отрицательного условного рефлекса на этиловый спирт.

Апоморфин противопоказан при ожогах желудка крепкими кислотами и щелочами, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях легких с возможным легочным кровотечением, тяжелых формах заболевания сердца. При отравлении веществами, угнетающими рвотный центр (например, средствами для наркоза), апоморфин неэффективен.

15.6.2. ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

В зависимости от происхождения рвоты следует назначать те или иные противорвотные средства. Так, при укачивании (морской, воздушной болезни[1]) рвота связана с чрезмерным возбуждением вестибулярного аппарата, откуда импульсы при участии мозжечка (в котором обнаружены м-холинорецепторы и гистаминовые H_1-рецепторы) поступают к центру рвоты (рис. 15.4). Людям с повышенной возбудимостью вестибулярного аппарата рекомендуется профилактический прием лекарственных средств, содержащих скополамин. Одним из наиболее распространенных средств против укачивания являются таблетки «Аэрон»[2]. Их назначают за 30–60 мин до начала пути (на самолете, пароходе). Длительность действия около 6 ч.

При укачивании эффективны также блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов дипразин и димедрол, которые обладают седативным и холиноблокирующим свойствами. Не исключено, что в механизме противорвотного действия м-холиноблокаторов и противогистаминных средств важную роль играет их прямое влияние на центр рвоты.

Побочными эффектами этих двух групп веществ являются сонливость, сухость в полости рта, нарушение аккомодации.

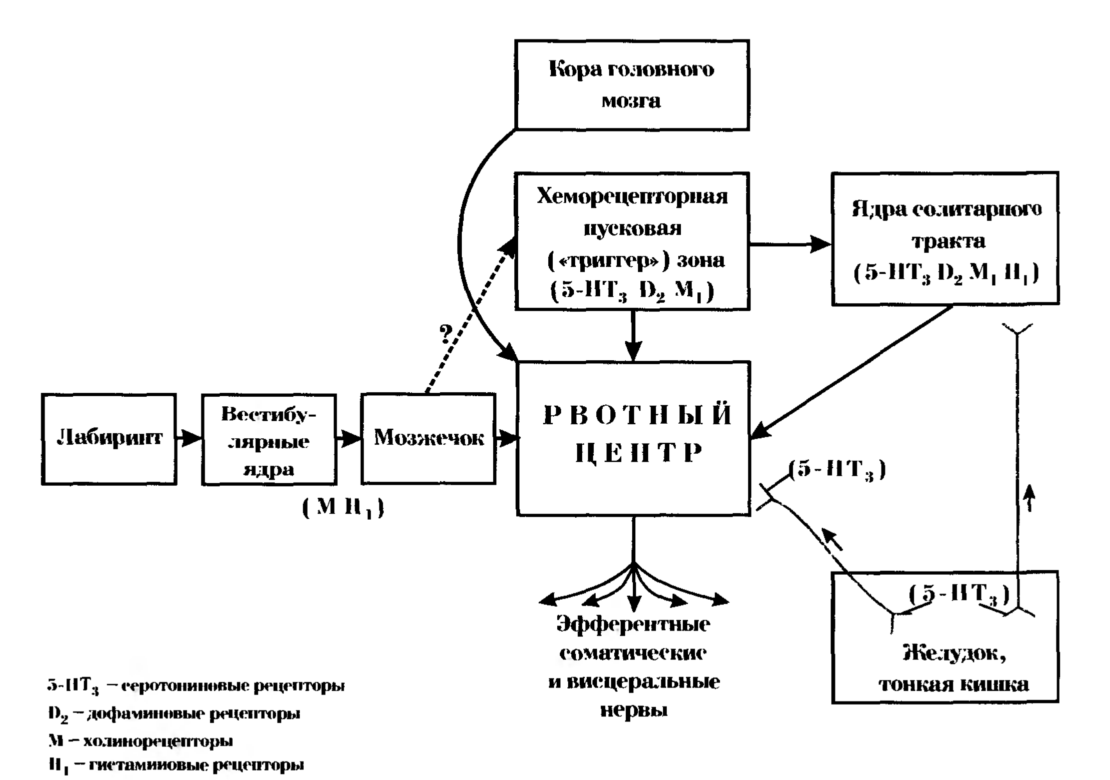


Рис. 15.4. Некоторые медиаторные системы, принимающие участие в регуляции активности рвотного центра.

[1] Такие состояния нередко обозначают термином «болезни движения».

[2] В состав таблеток «Аэрон» входят м-холиноблокаторы скополамин и гиосциамин камфорнокислый.

Химические структуры некоторых противорвотных и желчегонных средств

Противорвотные средства

Метоклопрамид

Тиэтилперазин

Желчегонное средство

Ондансетрон

Оксафенамид

Активным противорвотным средством, угнетающим пусковую зону, является производное бензамида метоклопрамид (реглан, церукал). Его центральные эффекты, включая противорвотный, связаны с тем, что он блокирует дофаминовые D_2-рецепторы, а в больших дозах – и серотониновые 5-HT_3-рецепторы. Метоклопрамид действует избирательно; его противорвотный эффект не сопровождается общей заторможенностью. Метоклопрамид применяют также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при метеоризме, дискинезии пищеварительного тракта. В этих случаях имеется в виду способность метоклопрамида усиливать моторику желудка и тонкой кишки и ускорять опорожнение желудка. Тонус нижнего сфинктера пищевода препарат повышает. На толстую кишку не влияет. Кроме того, метоклопрамид повышает давление в желчном пузыре и желчных протоках, снижает тонус сфинктера Одди.

По спектру противорвотного действия метоклопрамид аналогичен антипсихотическим средствам. Применяют его в основном при рвоте и тошноте, связанной с раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, при язвенной болезни, гастрите, колите, раке желудочно-кишечного тракта, при лучевой болезни, уремии и др. (табл. 15.6), а также при задержке эвакуации содержимого из желудка и рефлюкс-эзофагите. При укачивании он неэффективен.

Из побочных эффектов возможны сонливость, шум в ушах, сухость во рту. В больших дозах он вызывает явления паркинсонизма. Препарат вводят внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Из производных фенотиазина используют высокоактивный противорвотный препарат тиэтилперазин (торекан). Имеются данные о том, что, помимо блока дофаминовых рецепторов хеморецепторной зоны, тиэтилперазин оказывает угнетающее действие непосредственно на рвотный центр. Поэтому он является более универсальным противорвотным средством. Переносится хорошо. Иногда возникают сухость во рту, сонливость, тахикардия, гипотония, при длительном применении – паркинсонизм.

Выраженной противорвотной активностью обладают производные фенотиазина (этаперазин, трифтазин и др.) и бутирофенона (галоперидол), блокирующие дофаминовые рецепторы пусковой зоны рвотного центра. Они эффективны при рвоте, вызванной веществами, действие которых направлено на пусковую зону (гликозиды наперстянки, апоморфин и др.). Эти препараты устраняют также рвоту,

Таблица 15.6. Основное применение некоторых средств, обладающих противорвотной активностью

Препарат	Укачивание	Рвота, вызванная препаратами наперстянки, противоопухолевыми и другими веществами	Рвота в послеоперационном периоде	Рвота при лучевой болезни	Рвота при токсикозе беременных
Блокаторы м-холинорецепторов					
Скополамина гидробромид	+				
Таблетки «Аэрон»	+				
Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов					
Дипразин	+		+		
Димедрол	+	+[1]			
Блокаторы дофаминовых D_2-рецепторов					
а) Производное бензамида					
Метоклопрамид		+	+	+	+[2]
б) Производные фенотиазина					
Тиэтилперазин	+[3]	+	+	+	+[2]
Этаперазин[4]		+	+	+	+[2]
Трифтазин[4]		+	+	+	+[2]
Аминазин[4]		+	+	+	+[2]
в) Производные бутирофенона					
Галоперидол[4]		+	+	+	+[2]
Блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов					
Ондансетрон		+	+	+	

[1] При рвоте, вызванной веществами группы морфина, применяют димедрол. Антипсихотические средства в данном случае противопоказаны, так как они потенцируют угнетающее влияние этих препаратов на ЦНС.
[2] Назначают только в случае крайней необходимости, так как не исключена возможность отрицательного влияния препаратов на плод.
[3] Эффективен только у части пациентов.
[4] Антипсихотическое средство.

возникающую в послеоперационном периоде, при лучевой болезни, токсикозе беременных (см. табл. 15.6). При укачивании они неэффективны.

Антагонистом дофаминовых D_2-рецепторов является также домперидон (мотилиум). Он используется как противорвотное и прокинетическое средство. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Может вызывать гиперпролактинемию.

К активным противорвотным средствам относится ряд препаратов, блокирующих серотониновые 5-HT_3-рецепторы (в ЦНС и на периферии)[1]. Одним из них является ондансетрон (эметрон). Он применяется в основном для предупреждения или устранения рвоты, связанной с химиотерапией опухолей или с луче-

[1] Показано, что ондансетрон устраняет активирующее влияние серотонина на чувствительные окончания блуждающего нерва в периферических тканях. Центральное действие, очевидно, связано с блоком 5-HT_3-рецепторов пусковой зоны и с блоком пресинаптических 5-HT_3-рецепторов на окончаниях блуждающих нервов, контактирующих с рвотным центром.

вой болезнью. Вводят его внутрь и внутривенно. Переносится хорошо. Иногда вызывает головную боль, головокружение, запор. Отличается от метоклопрамида тем, что не блокирует дофаминовые рецепторы и поэтому не вызывает нарушений со стороны экстрапирамидной системы.

К этой же группе препаратов относится гранисетрон (китрил).

Противорвотная активность отмечена также у глюкокортикоидов (дексаметазона и др.).

15.7. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Вещества этой группы повышают устойчивость печени к воздействию повреждающих факторов, способствуют восстановлению ее функций, повышают ее детоксикационные возможности. Гепатопротекторный эффект может быть обусловлен нормализацией метаболических процессов в гепатоцитах, повышением активности микросомальных ферментов, восстановлением функций клеточных мембран. Гепатопротекторы применяют при остром и хроническом гепатите, дистрофии и циррозе печени, токсических поражениях печени, в том числе связанных с алкоголизмом.

Легалон получен из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum L.*). Это растение содержит ряд флавоноидов с гепатопротекторным эффектом – силибинин (силибин), силидианин и силикристин (общее название смеси этих соединений «силимарин»). Наибольшей активностью обладает силибинин, который и используют при экспериментальных исследованиях. Так, в опытах на животных было показано, что силибинин защищает печень при отравлении рядом веществ, обладающих гепатотоксичностью (парацетамол, фторотан, метотрексат, производные фенотиазина).

Механизм гепатопротекторного действия легалона связывают со стабилизацией мембран гепатоцитов, с его антиоксидантной активностью, стимуляцией синтеза белков, нормализацией обмена фосфолипидов, поддержанием запасов глутатиона в печени.

Легалон является суммарным препаратом, содержащим смесь флавоноидов и экстракт плодов указанного растения. Выпускается в виде драже, капсул и эмульсии для приема внутрь. Биодоступность составляет 20–50%. $t_{1/2}$ ~ 6–8 ч (для силибинина). Небольшая его часть в неизмененном виде выделяется почками, бóльшая часть – в виде конъюгатов кишечником. Переносится препарат хорошо. Иногда вызывает диарею.

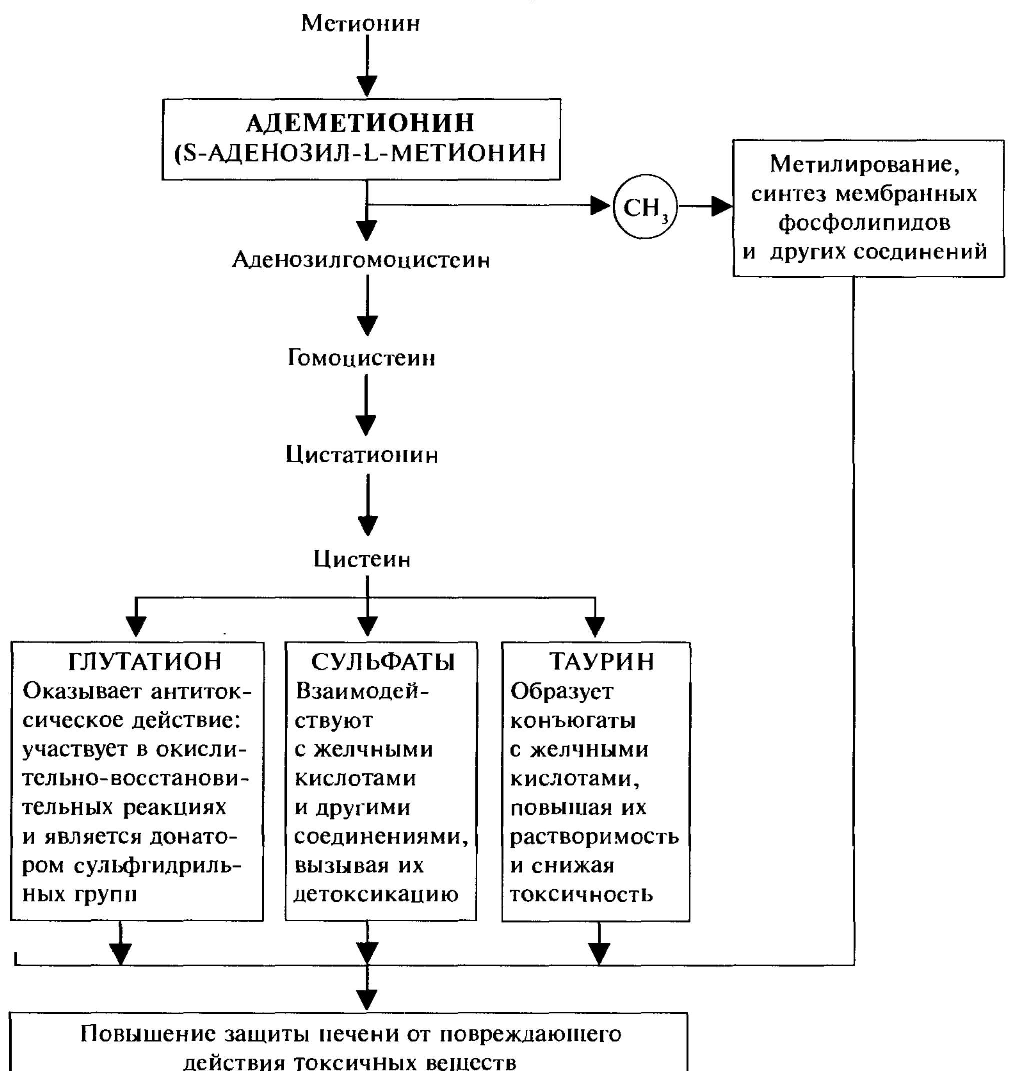
Создан также препарат индивидуального флавоноида – силибинина дигидросукцината натриевая соль; предназначена для внутривенного введения при отравлении грибом бледная поганка.

К этой же группе препаратов относится адеметионин (гептрал). Является синтетическим аналогом эндогенного вещества S-аденозил-L-метионина, обнаруживаемого почти во всех тканях и жидкостях организма.

Гепатопротекторный эффект связан с активацией синтеза мембранных фосфолипидов (препарат является донатором метильных групп), а также с образованием из цистеина (метаболит адеметионина) глутатиона, сульфатов и таурина, обладающих детоксицирующими свойствами (схема 15.1).

Кроме того, адеметионин обладает антидепрессивной активностью, активирует обмен моноаминов в головном мозге. Отмечено также его болеутоляющее и противовоспалительное действие.

Схема 15.1. Принципы гепатопротекторного действия адеметионина



Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Бóльшая его часть метаболизируется при первом прохождении через печень, в связи с чем биодоступность его очень низкая. Максимальная концентрация в плазме крови накапливается через 3–5 ч. Некоторые количества проникают в ЦНС. С белками плазмы крови адеметионин связывается в незначительной степени. $t_{1/2}$ ~ 1,5–2 ч. Бóльшая часть препарата метаболизируется. Менее 16% выделяется в течение первых 48 ч с мочой и около 23% – с экскрементами (за 72 ч).

Вводят адеметионин внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Применяется при внутрипеченочном холестазе (при острых и хронических заболеваниях печени). Исследуется эффективность препарата при депрессии, дегенеративных артропатиях, миелопатии.

Гепатопротекторной активностью обладает также кислота липоевая (тиоктацид-600; тиоктовая кислота). Она усиливает детоксицирующую функцию печени, оказывает антиоксидантное действие, участвует в регуляции липидного и

углеводного обмена. Применяют при заболеваниях печени (болезнь Боткина, хронический гепатит, цирроз печени), интоксикациях, комплексной терапии коронарного атеросклероза, диабетической полиневропатии.

Из побочных эффектов отмечаются диспепсические явления, кожные высыпания.

Гепатопротекторный эффект отмечен и у комплексного препарата эссенциале. Он включает фосфолипиды, формирующие клеточные мембраны, полиненасыщенные жирные кислоты и ряд витаминов. Вводят препарат внутрь и внутривенно.

15.8. ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Желчь содержит желчные кислоты, которые эмульгируют в кишечнике жиры и способствуют их всасыванию, так же как и жирорастворимых витаминов. Недостаток желчи может быть связан с нарушением ее образования в клетках печени или с затруднением выхода в двенадцатиперстную кишку из желчных протоков. В связи с этим для медицинской практики представляют интерес два рода желчегонных средств.

I. Средства, стимулирующие образование желчи (холеретика[1], или холесекретика).

II. Средства, способствующие выведению желчи (холагога[2], или холекинетика).

Средства, стимулирующие образование желчи, представлены разными группами препаратов. К ним относятся:

1. Препараты желчи

Таблетки «Холензим»

2. Препараты растительного происхождения

Холосас[3]

3. Синтетические препараты

Оксафенамид (осалмид)

См. химические структуры.

Все приведенные желчегонные средства повышают продукцию желчи печеночными клетками. Особенно сильными ее стимуляторами считают желчные кислоты. У холензима (содержит сухую желчь) с этим сочетается также функция заместительной терапии.

Оксафенамид способствует не только образованию, но и отделению желчи (оказывает спазмолитическое действие). При длительном применении вызывает послабляющий эффект.

В качестве желчегонных средств используют также циквалон, никодин, препараты цветков бессмертника песчаного, кукурузные рыльца и др.

К средствам, способствующим выделению желчи, относятся вещества, расслабляющие сфинктер Одди (сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы), — м-холиноблокаторы и спазмолитики миотропного действия.

Активное желчегонное средство — гормон двенадцатиперстной кишки холецистокинин (панкреозимин). Он является пептидом, состоящим из остатков 33 аминокислот. Его получают из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

[1] От греч. *chole* — желчь, *rheo* — теку.

[2] От греч. *chole* — желчь, *ago* — гоню.

[3] Препарат из сгущенного водного экстракта плодов шиповника.

свиней. Используют также синтетический концевой фрагмент холецистокинина (октапептид). Холецистокинин и синтетический октапептид вызывают сокращение желчного пузыря. Кроме того, они стимулируют секрецию поджелудочной железы и угнетают высвобождение хлористоводородной кислоты желудка (см. табл. 15.1). Применяют их с диагностической целью для суждения о сократительных свойствах и содержимом желчного пузыря.

Магния сульфат, который вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку, вызывает рефлекторное сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди.

Применяют желчегонные средства при хроническом гепатите, холангите, хроническом холецистите. Вводят их внутрь, кроме холецистокинина, который предназначен для внутривенных инъекций.

15.9. СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАСТВОРЕНИЮ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ (ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Известны отдельные лекарственные средства, которые могут вызывать растворение в желчном пузыре небольших холестериновых камней (содержащих солей кальция менее 4%). Таким свойством обладают естественные желчные кислоты[1] хенодезоксихолевая (хенодиол, хенофалк) и урсодезоксихолевая (урсодиол, урсофалк). Их применение приводит к уменьшению концентрации холестерина в желчи. Для хенодезоксихолевой кислоты это связано с угнетением синтеза холестерина в гепатоцитах. Урсодезоксихолевая кислота понижает всасывание эндогенного и экзогенного холестерина в кишечнике, а также подавляет продукцию холестерина в печени. Возникающее под влиянием препаратов снижение в желчи уровня холестерина уменьшает вероятность образования холестериновых камней в желчном пузыре. Вместе с тем изменение соотношения между содержанием в желчи холестерина и желчных кислот способствует постепенному растворению холестериновых камней.

Указанные холелитолитические средства эффективны только у части больных при длительном применении (1 год и более). Вводят их внутрь. Из неблагоприятных влияний отмечаются диарея, повышение в крови уровня аминотрансферазы, кожный зуд и др. Побочные эффекты чаще вызывает хенодезоксихолевая кислота. Поэтому целесообразнее применять урсодезоксихолевую кислоту, но это более дорогой препарат. Иногда комбинируют обе желчные кислоты. Помимо использования этих веществ для растворения холестериновых камней, урсодезоксихолевую кислоту назначают также при билиарном циррозе печени[2].

15.10. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Секрецию поджелудочной железы стимулируют гормоны кишечника секретин (пептид, состоящий из остатков 27 аминокислот) и в меньшей степени холецистокинин (см. табл. 15.1). Секретин (как и холецистокинин) получают из

---

[1] У человека основными первичными желчными кислотами являются желчная (холевая) кислота и хенодезоксихолевая кислота. Урсодезоксихолевая кислота продуцируется в небольших количествах. Значительные концентрации ее находятся в желчи медведя (лат. *ursus* – медведь).

[2] Билиарный цирроз печени обусловлен воспалительным процессом в желчных протоках и застоем желчи.

слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки свиней и синтетическим путем. Применяют с диагностической целью. Вводят внутривенно.

При недостаточности функции поджелудочной железы для заместительной терапии можно воспользоваться панкреатином (представляет собой порошок из высушенных поджелудочных желез убойного скота). Он является ферментным препаратом, содержащим преимущественно трипсин и амилазу. Применяют панкреатин при хроническом панкреатите, энтероколите. Назначают его перед едой внутрь (препарат целесообразно запивать щелочной водой – боржомом и т.д.)[1].

При некоторых состояниях используют средства, угнетающие секрецию поджелудочной железы (м-холиноблокаторы), например при остром панкреатите.

15.11. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА

При спастических состояниях кишечника *для понижения его тонуса и двигательной активности* применяют холиноблокирующие вещества – м-холиноблокаторы (группа атропина) и ганглиоблокаторы (пирилен, бензогексоний), а также спазмолитики миотропного действия (например, папаверина гидрохлорид, но-шпа).

Угнетение моторики кишечника наблюдается также при введении адреномиметиков.

При острой и хронической диарее нередко применяют лоперамид (имодиум). Он является производным фенилпиперидина, напоминая по структуре некоторые опиоидные анальгетики (фентанил и др.). Принцип его действия заключается в том, что, воздействуя на опиоидные μ-рецепторы кишечника, он угнетает его перистальтику. В ЦНС препарат проникает плохо. Оказывает слабое болеутоляющее действие. Аналогичным угнетающим эффектом на моторику кишечника обладают препараты опия.

Стимулирующее (прокинетическое) действие на кишечник оказывают средства, влияющие на эфферентную и афферентную иннервацию, а также непосредственно на гладкие мышцы.

Как известно, моторика кишечника усиливается при повышении тонуса холинергических нервов. В связи с этим при гипотонии и атонии кишечника рекомендуют препараты с холиномиметической активностью (ацеклидин, бетанехол, прозерин). Кроме того, эффективны агонисты серотониновых 5-HT_4-рецепторов (цизаприд), агонисты мотилиновых[2] рецепторов (эритромицин, олеандомицин), а также миотропные препараты (вазопрессин).

К веществам, усиливающим сократительную активность кишечника, относятся и слабительные средства.

---

[1] При недостаточности пищеварительной функции желудка и кишечника применяют также комплексные препараты: мезим форте (содержит панкреатин, включающий амилазу, липазу и протеазу), панцитрат (содержит панкреатин из поджелудочной железы свиньи, включающий липазу, амилазу и протеазу), панзинорм форте (содержит экстракт слизистой оболочки желудка, экстракт желчи, панкреатин, аминокислоты), фестал (содержит липазу, амилазу, протеазу, компоненты желчи), дигестал (содержит панкреатин, экстракт желчи, гемицеллюлозу).

[2] Мотилин – гастроинтестинальный пептид, стимулирующий моторику пищеварительного тракта. Взаимодействует со специфическими рецепторами в антральной части желудка и в двенадцати-

15.11.1. СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация слабительных средств может быть представлена следующим образом.

I. Неорганические вещества

Солевые слабительные

Магния сульфат

Натрия сульфат

II. Органические средства

1. Растительного происхождения

а) Растительные масла

Масло касторовое

б) Препараты, содержащие антрагликозиды

Экстракт крушины жидкий (сухой)

Таблетки ревеня

Настой листьев сенны

2. Синтетические средства

Фенолфталеин

Изафенин

См. химические структуры.

Солевые слабительные магния сульфат и натрия сульфат в желудочно-кишечном тракте диссоциируют с образованием ионов, которые плохо всасываются (Mg^{2+}, SO_4^{2-}). Происходит повышение осмотического давления в просвете кишечника, что препятствует абсорбции жидкой части химуса и пищеварительных соков. Объем содержимого кишечника увеличивается, что приводит к возбуждению механорецепторов. При этом перистальтика кишечника усиливается. Действуют солевые слабительные на протяжении всего кишечника.

Применяют солевые слабительные при остро наступающем запоре, а также при отравлениях химическими веществами (солевые слабительные задерживают их

Химические структуры некоторых слабительных средств

$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$
Натрия сульфат

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$
Магния сульфат

OH O OH CH3 O
Хризофановая кислота

OH O OH HO CH3 O
Эмодин ревеня

HO OH O O
Фенолфталеин

H3C—C—O O O—C—CH3 O NH
Изафенин

всасывание). Послабляющее действие наступает через 4–6 ч. Для ускорения эффекта солевые слабительные запивают 1–2 стаканами воды.

Объем кишечника увеличивают также полимерные препараты полиэтиленгликоля (форлакс, транзипег). Эти соединения, с высокой молекулярной массой, не абсорбируются. Они способны набухать и удерживать значительные количества воды. Содержимое кишечника при этом увеличивается что приводит к усилению перистальтики и послабляющему действию. Эффект наступает через 24–48 ч.

На протяжении всего кишечника действует и масло касторовое, получаемое из семян растения клещевины (*Ricinus communis*). В двенадцатиперстной кишке под влиянием липазы из масла касторового образуется рициноловая кислота. Последняя раздражает рецепторы кишечника и, по-видимому, нарушает транспорт ионов, задерживает всасывание воды. Это ведет к повышению моторики кишечника и ускоряет его опорожнение. Эффект проявляется через 2–6 ч. Применяют масло касторовое при остро возникающем запоре. Противопоказано его использование при отравлении жирорастворимыми соединениями.

Большое практическое значение имеют *слабительные, действующие преимущественно на толстую кишку* (препараты, содержащие антрагликозиды, фенолфталеин, изафенин). Основное показание к применению таких препаратов – хронический запор. Нередко к ним приходится прибегать длительное время, иногда годами. Поэтому использовать для этих целей слабительные, действующие на протяжении всего кишечника, нельзя, так как они нарушают пищеварение и всасывание питательных веществ.

Из препаратов растительного происхождения, содержащих антрагликозиды (состоят из сахаров и производных антрацена, например эмодина, хризофановой кислоты), применяют препараты коры крушины (из коры крушины ольховидной – *Frangula alnus Mill.*), корня ревеня (из корневища ревеня тангутского – *Rheum palmatum*), листьев сенны (*folium Sennae*), полученных из растений *Cassia acutifolia Del.* и *Cassia angustifolia Vahl.* Действующие начала этих препаратов частично всасываются в тонкой кишке и выделяются в толстой, а частично освобождаются непосредственно в толстой кишке под влиянием бактериальной флоры. Стимулируя рецепторные образования толстой кишки, а также задерживая всасывание электролитов и воды, производные антрацена усиливают его перистальтику. Послабляющее действие наступает через 8–12 ч. Обычно такие препараты дают перед сном; эффект наступает на следующий день.

При хроническом запоре применяют также синтетические средства фенолфталеин в виде таблеток (пурген) и изафенин (эулаксин, фенизан).

Фенолфталеин всасывается в тонкой кишке и затем выделяется в толстой, где оказывает раздражающее действие на рецепторные образования и, по-видимому, задерживает абсорбцию электролитов и воды. Послабляющий эффект развивается через 6–8 ч. Фенолфталеин хорошо переносится. Однако следует учитывать, что при длительном применении препарат кумулирует и может неблагоприятно влиять на почки. Возможны аллергические реакции. В щелочной среде фенолфталеин окрашивает мочу и экскременты в красный цвет.

Слабительный эффект изафенина связан с высвобождением в кишечнике диоксифенилизатина. Изафенин аналогичен по характеру действия фенолфталеину, но менее токсичен.

К синтетическим препаратам относится также гутталакс (натрий пикосульфат). Вещество не абсорбируется из пищеварительного тракта. В толстом кишеч-

нике превращается в дифенол, который и является действующим началом препарата. Он оказывает стимулирующее влияние на рецепторы кишечника и повышает его перистальтику. Эффект развивается через 6–12 ч.

При длительном применении слабительных средств к ним может развиваться привыкание. В этом случае приходится чередовать различные препараты.

Послабляющим влиянием обладают также химически инертные жидкие масла, например масло вазелиновое (относится к так называемым мягчительным средствам).

К средствам, размягчающим содержимое толстой кишки и увеличивающим его объем, относятся синтетические дисахариды (лактулоза, сорбитол). В тонкой кищке они практически не всасываются. В толстой кишке под влиянием бактерий метаболизируются с образованием органических кислот. Последние не всасываются и создают повышенное осмотическое давление, что приводит к увеличению объема содержимого толстой кишки и соответственно к повышению его перистальтики.

Для быстрого опорожнения прямой кишки нередко используют свечи глицериновые. Они оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку и стимулируют сокращения прямой кишки. Эффект развивается через 15–30 мин.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Средства, повышающие аппетит[1]		
Настойка полыни – *Tinctura Absinthii*	Внутрь 15–20 капель	Флаконы по 25 мл
Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка		
Пепсин – *Pepsinum*	Внутрь 0,2–0,5 г	Порошок
Кислота хлористоводородная разведенная – *Acidum hydrochloricum dilutum*	Внутрь 10–15 капель	Флакон
Пирензепин – *Pirenzepine*	Внутрь 0,05 г; внутривенно и внутримышечно 0,01 г	Таблетки по 0,025 и 0,05 г; ампулы, содержашие по 2 мл 0,5% раствора
Циметидин – *Cimetidine*	Внутрь 0,2–0,4 г; внутривенно 0,2 г	Таблетки по 0,2 г; ампулы по 2 мл 10% раствора
Ранитидин – *Ranitidine*	Внутрь 0,15 г; внутримышечно и внутривенно 0,05 г	Таблетки по 0,15; 0,2 и 0,3 г; ампулы по 5 мл 1% раствора
Омепразол – *Omeprazole*	Внутрь 0,02–0,04 г	Капсулы по 0,01 и 0,02 г; таблетки по 0,01; 0,02 и 0,04 г
Антацидные средства		
Натрия гидрокарбонат – *Natrii hydrocarbonas*	Внутрь 0,5–1 г	Таблетки по 0,3 и 0,5 г
Магния окись – *Magnesii oxydum*	Внутрь 0,25–1 г	Порошок; таблетки по 0,5 г

Продолжение табл.

1	2	3
Кальция карбонат осажденный – *Calcii carbonas praecipitatus*	Внутрь 0,25–1 г	Порошок
Алюминия гидроокись – *Aluminii hydroxydum*	Внутрь 0,5 г; по 1–2 чайные ложки в виде 4% суспензии	Порошок, таблетки по 0,5 г
Рвотные и противорвотные средства		
Апоморфина гидрохлорид – *Apomorphini hydrochloridum*	Под кожу 0,002–0,003 г	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Метоклопрамид – *Metoclopramid*	Внутрь 0,01 г; внутримышечно и внутривенно 0,01 г	Таблетки по 0,01 г; ампулы по 2 мл, содержащие по 0,01 г препарата
Тиэтилперазин – *Thiethylperazin*	Внутрь и ректально 0,0065 г; внутривенно и внутримышечно 0,0065–0,013 г	Драже по 6,5 мг; свечи по 6,5 мг; ампулы по 1 мл
Этаперазин – *Aethaperazinum*	Внутрь 0,004–0,01 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,004; 0,006 и 0,01 г
Ондансетрон – *Ondansetron*	Внутрь 0,002–0,004 г; внутривенно 0,008 г	Таблетки по 0,004 и 0,008 г; ампулы по 2 и 4 мл (0,002 г препарата в 1 мл)
Гепатопротекторы		
Адеметионин – *Ademethionin*	Внутрь и внутривенно, 0,4 г	Таблетки по 0,4 г; флаконы, содержащие лиофильный порошок 0,4 г для инъекционного раствора
Легалон – *Legalon*	Внутрь по 1 драже 3 раза в день; по 10 мл – 4 раза в день	Драже (легалон-70), суспензия (легалон-140)
Желчегонные средства		
Таблетки «Холензим» – *Tabulettae «Cholenzymum»*	Внутрь 1 таблетку	Таблетки
Холосас – *Cholosasum*	Внутрь по 1 чайной ложке	Флаконы по 140 и 300 мл сиропа
Папаверина гидрохлорид – *Papaverini hydrochloridum*	Внутрь 0,04 г; подкожно, внутримышечно и внутривенно 0,02–0,04 г; ректально 0,02 г	Таблетки по 0,04 г; ампулы по 2 мл 2% раствора; суппозитории ректальные по 0,02 г
Оксафенамид – *Oxaphenamidum*	Внутрь 0,25–0,5 г	Таблетки по 0,25 и 0,5 г
Средства, применяемые при нарушениях экскреторной функции поджелудочной железы		
Панкреатин – *Pancreatinum*	Внутрь 0,5–1 г	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г
Слабительные средства		
Натрия сульфат – *Natrii sulfas*	Внутрь 15–30 г (в половине стакана воды)	Порошок
Магния сульфат – *Magnii sulfas*	Внутрь 10–30 г (в половине стакана воды)	Порошок
Масло касторовое – *Oleum Ricini*	Внутрь 15–30 г	Флаконы по 30 и 50 г; капсулы желатиновые эластичные по 0,5 и 1 г

Продолжение табл.

1	2	3
Таблетки ревеня – *Tabulettae radicis Rhei*	Внутрь 0,5–2 г	Таблетки по 0,3 и 0,5 г
Экстракт крушины жидкий – *Extractum Frangulae fluidum*	Внутрь 20–40 капель	Флаконы по 25 мл
Настой листьев сенны – *Infusum foliorum Sennae*	Внутрь 15 мл настоя 1:10, 1:20	Настои 1:10 и 1:20
Таблетки фенолфталеина – *Tabulettae Phenolphthaleinum*	Внутрь 0,1–0,2 г	Таблетки по 0,1 г
Изафенин – *Isapheninum*	Внутрь 0,01–0,015 г	Порошок; таблетки по 0,01 г

[1] Анорексигенные средства см. в гл. 23.

Глава 16
МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)

Мочегонные средства предназначены в основном для выведения из организма избыточных количеств воды и устранения отеков различного происхождения. Их применяют также для снижения артериального давления. Кроме того, отдельные препараты используют при отравлениях химическими веществами для ускорения их элиминации[1] из организма.

Повышение мочегонными средствами диуреза связано с их воздействием на мочеобразование. Как известно, последнее включает 3 процесса: фильтрацию, реабсорбцию и секрецию.

Начинается мочеобразование с фильтрации плазмы крови через мембраны капилляров сосудистого клубочка и его капсулы. Через поры этих мембран проходит почти вся плазма, за исключением белков с большой относительной молекулярной массой и веществ, с ними связанных, а также липидов. В сутки у взрослого человека фильтруется около 170 л воды, из которых выделяется с мочой только 1,5 л. Клубочковая фильтрация зависит от гидростатического давления крови в капиллярах почки, онкотического давления недиффундированной части плазмы и количества функционирующих клубочков.

Процессы реабсорбции и секреции происходят на всем протяжении нефрона: в проксимальных канальцах, петле нефрона (петле Генле), дистальных канальцах и собирательных трубках.

В **проксимальных канальцах** осуществляется реабсорбция ионов натрия. Одновременно реабсорбируются ионы хлора и вода. При участии фермента карбоангидразы происходит реабсорбция гидрокарбоната (HCO_3^-). Практически полностью реабсорбируются ионы калия. В целом в проксимальных канальцах подвергается реабсорбции около 70–80% фильтрата. В результате всех этих процессов внутриканальцевая жидкость остается изоосмотичной (по сравнению с плазмой и интерстициальной жидкостью).

В **нисходящей части петли нефрона** реабсорбции натрия практически не происходит, но вода свободно диффундирует из канальцев. Внутриканальцевая

жидкость становится гиперосмотичной и в таком виде попадает в тонкую часть восходящей петли нефрона.

В толстом участке восходящей части петли нефрона происходит активная реабсорбция ионов хлора и натрия. Для воды этот участок нефрона малопроницаем. Поэтому внутриканальцевая жидкость становится сначала изоосмотичной, а затем, по мере продвижения по восходящей петле нефрона – все более гипотоничной. Вместе с тем интерстициальная жидкость в мозговом слое гипертонична. Последнее имеет важное значение для реабсорбции воды из нисходящей части петли нефрона и из собирательной трубки.

В дистальных канальцах, в начальной их части, происходит реабсорбция ионов натрия (и хлора) без реабсорбции воды. Это еще больше увеличивает гипотоничность жидкости. Однако в конечной части канальцев реабсорбируется и вода (очевидно, это регулируется вазопрессином). В последней трети дистальных канальцев жидкость становится изотоничной (до собирательных трубок). Для дистальных канальцев характерна секреция ионов калия, а также ионов водорода. Секретируемые ионы калия являются источником тех ионов калия, которые обнаруживаются в моче.

Завершается мочеобразование в собирательных трубках. Здесь (и в дистальных канальцах) происходят зависимая от минералокортикоида альдостерона реабсорбция ионов натрия и секреция ионов калия. Кроме того, реабсорбция ионов натрия осуществляется и независимо от альдостерона. Важным этапом является реабсорбция воды, регулируемая гормоном задней доли гипофиза вазопрессином (антидиуретический гормон). Наряду с этим происходит секреция ионов калия и водорода. Обычно по мере реабсорбции достаточных количеств воды в собирательных трубках моча постепенно становится гипертоничной. Однако осмотические свойства окончательной мочи в зависимости от состояния организма и выделительной системы могут варьировать в широких пределах (от гипер- до гипоосмотичности).

Процесс мочеобразования находится под нейрогуморальным контролем. Большую роль играют гормональные влияния. Как уже отмечалось, антидиуретический гормон задней доли гипофиза (вазопрессин) регулирует реабсорбцию воды. Гормоны коры надпочечника, особенно минералокортикоиды (например, альдостерон), влияют на выведение ионов натрия и хлора. Кроме того, из специальных клеток предсердий выделен так называемый предсердный натрийуретический фактор[1], вызывающий выраженный натрийурез и соответственно повышающий диурез. Установлена структура этого фактора (является пептидом) и получены его синтетические аналоги (*атриопептин*, *аурикулин, кардионатрин*). По диуретической активности этот пептид примерно в 20 раз превосходит фуросемид; действует кратковременно (10–20 мин).

Реабсорбция ионов кальция в дистальных канальцах контролируется паратиреоидным гормоном.

Функция почек регулируется также простагландинами. Их эффект проявляется главным образом при воздействии сосудосуживающих веществ. Под влиянием

---

[1] Предсердный натрийуретический пептид (ПНП; состоит из 28 аминокислот) содержится в клетках предсердий, заполненных секреторными гранулами. Взаимодействует со специальными рецепторами, которые связаны с мембранной гуанилатциклазой. Их стимуляция приводит к повышению концентрации внутри клетки цГМФ. Основные эффекты ПНП: повышение выведения ионов натрия H_2O; расслабление гладких мышц; повышение проницаемости сосудов. Диуретический эффект связан с повышением фильтрации (афферентные сосуды почек расширяются, а эфферентные суживаются) и угнетением реабсорбции ионов натрия в проксимальных канальцах.

последних высвобождаются простагландины, вызывающие компенсаторную вазодилатацию сосудов почек. Они могут влиять на мочеобразование не только путем увеличения кровотока в почках и, соответственно, фильтрации, но также путем увеличения выведения воды за счет снижения эффекта вазопрессина и уменьшения реабсорбции NaCl в толстом сегменте восходящей петли нефрона.

Исходя из принципов функционирования всей системы, участвующей в образовании мочи, можно выделить две основные группы мочегонных средств: 1) влияющие непосредственно на мочеобразовательную функцию почки; 2) влияющие на гормональную регуляцию мочеобразования.

В случае воздействия веществ на почку выраженное повышение диуреза достигается только при уменьшении процесса реабсорбции (ионов натрия и изоосмотических количеств воды). Действительно, если увеличить процесс фильтрации, диурез повысится незначительно, так как 99% первичной мочи подвергается обратному всасыванию. Вместе с тем при небольшом угнетении реабсорбции диурез значительно возрастает (рис. 16.1).

Уменьшить реабсорбцию можно путем угнетения функции эпителия канальцев (так действует большинство эффективных мочегонных средств) либо путем повышения осмотического давления в просвете канальцев.

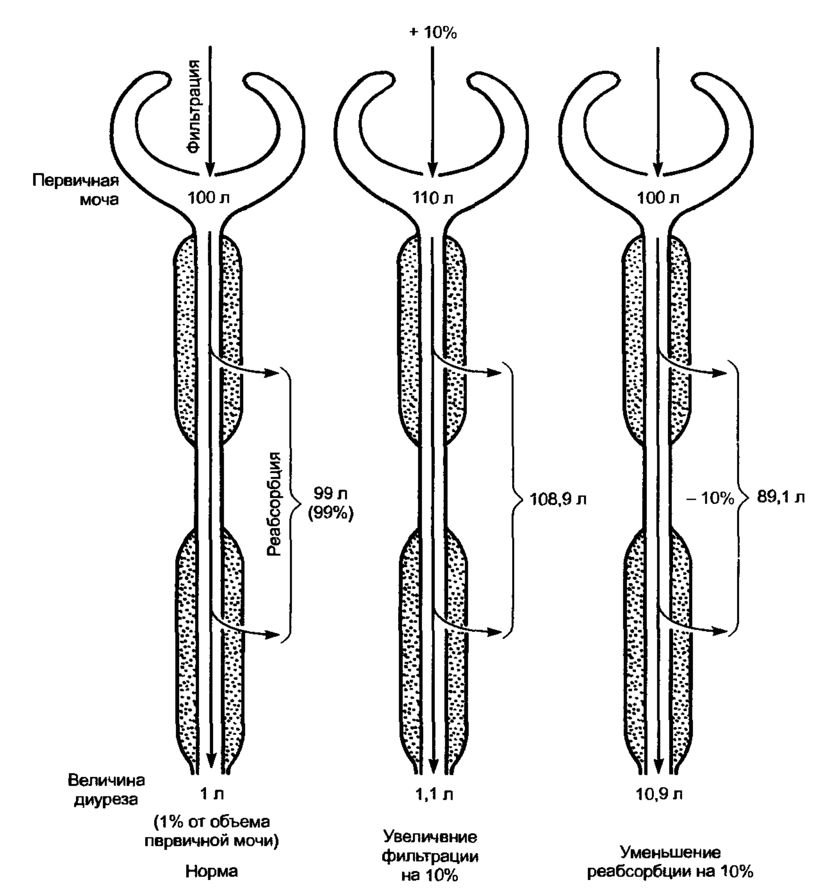


Рис. 16.1. Значение изменения фильтрации и реабсорбции для повышения диуреза. Рисунок иллюстрирует основную роль уменьшения реабсорбции для увеличения диуреза. Показано изменение диуреза при одинаковом (на 10%) увеличении фильтрации или уменьшении реабсорбции.

Для создания новых мочегонных средств оказалась плодотворной идея получения антагонистов ряда гормонов, участвующих в регуляции этого процесса. Один из таких препаратов – спиронолактон, являющийся антагонистом альдостерона, – применяется в медицинской практике. Успешно использована и другая возможность – получены антагонисты вазопрессина, однако активных и малотоксичных препаратов подобного типа действия, пригодных для медицинской практики, до сих пор нет.

Мочегонные средства могут быть представлены следующими группами.

I. Диуретики, оказывающие прямое влияние на функцию эпителия почечных канальцев

1. Вещества, содержащие сульфаниламидную группировку

а) Тиазиды

Дихлотиазид Циклометиазид

б) Соединения разной («нетиазидной») структуры

Фуросемид Клопамид Оксодолин

2. Производные дихлорфеноксиуксусной кислоты

Кислота этакриновая

3. Ксантины

Эуфиллин

4. Производные птеридина

Триамтерен

5. Производные пиразиноилгуанидина

Амилорид

II. Антагонисты альдостерона

Спиронолактон

III. Осмотически активные диуретики

Маннит Мочевина

См. химические структуры.

По локализации действия диуретики можно представить следующим образом:

1. Средства, действующие на проксимальные почечные канальцы

Эуфиллин

2. Средства, действующие на толстый сегмент восходящей части петли Генле («петлевые» диуретики)

Фуросемид Кислота этакриновая

3. Средства, действующие в основном на начальную часть дистальных почечных канальцев

Дихлотиазид Циклометиазид

Клопамид Оксодолин

4. Средства, действующие на конечную часть дистальных почечных канальцев и собирательные трубки («калий-, магнийсберегающие» диуретики)

Триамтерен Амилорид Спиронолактон

5. Средства, действующие на протяжении всех почечных канальцев (в проксимальных канальцах, нисходящей петле Генле, собирательных трубках)

Маннит

Наиболее широко применяются препараты 2-й и 3-й групп.

16.1. ДИУРЕТИКИ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПРЯМОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ЭПИТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Основной принцип действия данной группы препаратов заключается в их угнетающем влиянии на функцию эпителия почечных канальцев. Это проявляется главным образом в уменьшении реабсорбции ионов натрия, хлора и соответствующих количеств воды (рис. 16.2).

Одним из широко применяемых эффективных мочегонных средств является дихлотиазид (гидрохлортиазид, гипотиазид). По химической структуре он относится к производным бензотиадиазина. Угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора, в основном в начальной части дистальных канальцев за счет ингибирова-

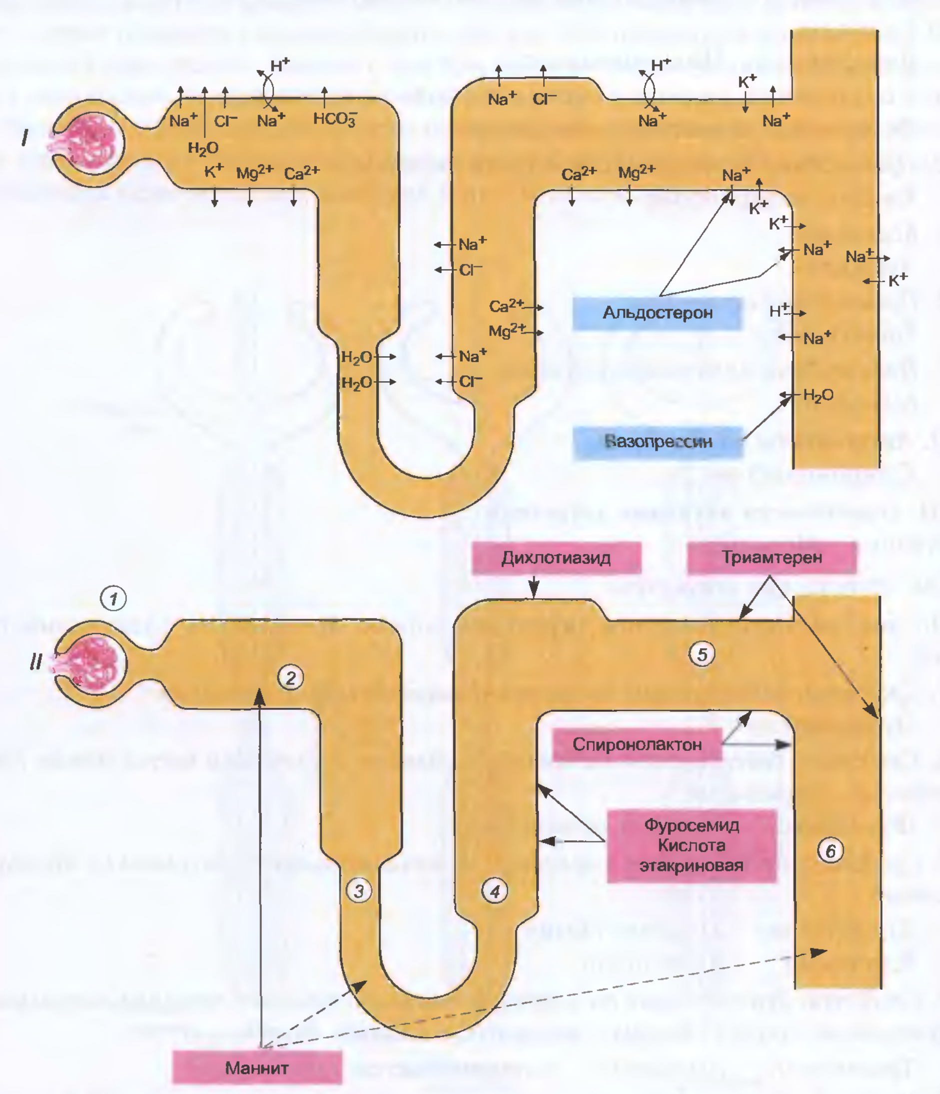


Рис. 16.2. Процессы, участвующие в мочеобразовании (I), и локализация действия диуретиков (II).
На схеме нефрона: *1* – сосудистый клубочек с капсулой; *2* – проксимальный извитой каналец; *3* – нисходящая часть петли Генле; *4* – восходящая часть петли Генле; *5* – дистальный извитой каналец; *6* – собирательная трубка.

ния Na^+/Cl^- транспортной системы. Дихлотиазид оказывает также некоторое влияние на проксимальные канальцы. В небольшой степени ингибирует карбоангидразу, что проявляется в снижении реабсорбции гидрокарбоната. Увеличивает секрецию ионов калия. Нарушает экскрецию ионов магния. Все это приводит к повышению выделения с мочой ионов натрия, хлора, а также калия, магния и HCO_3^-. Следует иметь в виду, что дихлотиазид при длительном применении задерживает экскрецию почками ионов кальция (табл. 16.1). Это может оказать благоприятный эффект при наличии почечных камней, содержащих соли кальция.

Таблица 16.1. Сравнительная характеристика некоторых мочегонных средств

Препарат	Выведение с мочой						Основная локализация действия	Возможные побочные эффекты
	ионов					уратов		
	Na^+	Cl^-	K^+	Mg^{2+}	Ca^{2+}			
Дихлотиазид	↑	↑	↑	↑	↓	↓	Начальная часть дистальных канальцев	Гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия
Фуросемид Кислота этакриновая	↑	↑	↑	↑	↑	↓	Толстый сегмент восходящей части петли Генле	Гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперурикемия, ототоксичность
Триамтерен	↑	↑	↓	↓	↓	↑[1]	Конечная часть дистальных канальцев и собирательные трубки[2]	Гиперкалиемия
Спиронолактон	↑	↑	↓	↓	↑	–/↓		Гиперкалиемия, гинекомастия

[1] Эффект выражен незначительно.

[2] Механизм действия триамтерена и спиронолактона различен.

Примечание. ↑ – повышение; ↓ – понижение; минус – отсутствие эффекта.

Кроме того, дихлотиазид в малых дозах уменьшает выведение (секрецию) мочевой кислоты и может вызывать гиперурикемию; при наличии подагры ее течение в этом случае усугубляется. В больших дозах дихлотиазид способствует выведению мочевой кислоты. Препарат сохраняет активность при ацидозе и алкалозе. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (табл. 16.2). Выделяется почками. Привыкания к нему практически не возникает. Помимо мочегонного действия, у дихлотиазида имеются гипотензивные свойства (см. главу 14.4).

Применяют дихлотиазид в качестве диуретика, как гипотензивное средство, при глаукоме, а также при несахарном мочеизнурении, при котором он уменьшает диурез (механизм действия неясен), а также при гиперкальциурии. Основные побочные эффекты – развитие гипокалиемии и гипомагниемии. Их профилактика и лечение заключаются в назначении калия хлорида, таблеток «Аспаркам», панангина, препаратов магния. Возможен также гипохлоремический метаболический алкалоз. Иногда отмечаются тошнота, рвота, диарея, слабость, гипергликемия, различные аллергические реакции.

Аналогичными свойствами обладает циклометиазид (циклопентиазид, салимид). По химическому строению он сходен с дихлотиазидом, но примерно в 50 раз активнее его.

Таблица 16.2. Фармакокинетика ряда мочегонных средств при энтеральном введении

Препараты	Биодоступность, %	Скорость развития эффекта, ч	Время накопления максимальной концентрации вещества в крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Снижение концентрации вещества в крови на 50% ($t_{1/2}$), ч	Общая продолжительность мочегонного эффекта, ч
Дихлотиазид	55–85	0,5–1	1,5–2,5	55–65	2,3–2,8	8–12
Клопамид		1–2	3–6	46	5,8–7,2	≥24
Оксодолин	~65	2–4	6,5–20	~75	35–60	≥72
Фуросемид	43–73	0,3–0,5	0,6–2,2	96–99	0,5–2	3–4
Кислота этакриновая	~100	0,5–1,0	~2	~70–80	~1	6–8
Триамтерен	33–68	2–4	1,3–4,5	59–63	3,5–5	6–8
Амилорид	~49	2	2,5–4,2	~40	18–24	~24
Спиронолактон	65–90	2–3 дня	2–3 дня	~90 ~98[1]	1,6 16[1]	>2–3 дней

[1] Для активного метаболита спиронолактона – канренона.

Длительным диуретическим действием отличаются «нетиазидные» препараты клопамид (бринальдикс) и особенно оксодолин (хлорталидон, гигротон). Повышение диуреза под влиянием этих веществ в основном связано с угнетением реабсорбции ионов натрия и хлора в дистальных канальцах и частично – в проксимальных. Оба препарата снижают артериальное давление. Из желудочно-кишечного тракта всасываются хорошо. Выделяются почками и кишечником. Показания к применению и побочные эффекты аналогичны таковым для дихлотиазида.

К «нетиазидным» соединениям, содержащим сульфаниламидную группировку, относится и индапамид (арифон). Из пищеварительного тракта препарат всасывается хорошо. $t_{1/2}$ ~ 18 ч. Назначают 1 раз в сутки. Применяют преимущественно для снижения артериального давления. Из побочных эффектов возможны гипокалиемия, аллергические реакции.

Группу *«петлевых» диуретиков* представляют фуросемид и кислота этакриновая. Высокоэффективным, быстро- и короткодействующим препаратом является фуросемид (лазикс). В основном он угнетает активную реабсорбцию ионов хлора и натрия в толстом сегменте восходящей части петли нефрона, блокируя $Na^+/K^+/2Cl^-$ транспортную систему. Фуросемид понижает также реабсорбцию ионов натрия в проксимальных канальцах, но это имеет второстепенное значение. Повышает выведение ионов калия и магния. Кроме того, фуросемид усиливает почечный кровоток. Совокупность этих влияний приводит к значительному увеличению диуреза. На активность карбоангидразы не влияет. Задерживает в организме мочевую кислоту. Может вызывать гипергликемию. Повышает выведение ионов кальция, что можно использовать при передозировке эргокальциферола или при гиперпаратиреоидизме. Эффективность фуросемида не зависит от колебаний кислотно-основного состояния. При внутривенном введении действие препарата развивается через 3–4 мин и длится 1–2 ч. При введении внутрь повышение диуреза отмечается через 20–30 мин и сохраняется до 3–4 ч. 60–70% выделяется почками, остальная часть – кишечником. Фуросемид обладает умеренной гипотензивной активностью.

Применяют его как мочегонное средство, для снижения артериального давления при артериальной гипертензии (в том числе в сочетании с другими гипотензивными средствами), при отеке легких, отеке мозга, для форсированного диуреза при острых отравлениях химическими веществами, при гиперкальциемии. При назначении фуросемида возможно развитие гипокалиемии, гипомагниемии, гипокалиемического метаболического алкалоза, диспепсических расстройств. У некоторых больных возникают снижение слуха, головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Несколько уступает фуросемиду по диуретической активности кислота этакриновая (урегит). Локализация действия этакриновой кислоты аналогична таковой для фуросемида. Происходит угнетение активной реабсорбции NaCl в толстом сегменте восходящей части петли нефрона. Кроме того, кислота этакриновая подавляет реабсорбцию ионов натрия в проксимальных канальцах. Она способствует также выведению ионов магния. В небольшой степени увеличивает выведение ионов калия. На карбоангидразу не влияет. Может вызывать гипокалиемический метаболический алкалоз. При нарушениях кислотно-основного состояния активность кислоты этакриновой сохраняется.

При внутривенном ее введении эффект наступает через 15 мин и длится 3—4 ч. При введении внутрь препарат начинает действовать через 60—90 мин; продолжительность действия до 8 ч. Связывается с белками плазмы. В виде конъюгатов выделяется почками (2/3) и в меньшей степени (1/3) — кишечником. Обладает умеренной гипотензивной активностью.

Показания к применению такие же, как у фуросемида. Возможны побочные эффекты: гипокалиемия, гипомагниемия, алкалоз, слабость, головокружение, диарея, снижение слуха (иногда выраженное).

Синтезировано производное этакриновой кислоты — индакринон; оказывает диуретическое и урикозурическое действие.

К так называемым «калий- и магнийсберегающим» диуретикам из этой группы относятся триамтерен и амилорид. Триамтерен (птерофен) — производное птеридина. Относится к мочегонным средствам, задерживающим в организме ионы калия и магния. Диуретическая эффективность триамтерена невысокая. Диурез увеличивается за счет угнетения реабсорбции ионов натрия. Одновременно выводятся ионы хлора. Основная локализация действия — собирательные трубки и дистальные канальцы, в которых препарат снижает проницаемость натриевых каналов (очевидно, блокируя их). В небольшой степени повышает элиминацию мочевой кислоты.

Из кишечника триамтерен всасывается быстро. Выделяется почками, в основном в виде метаболитов. Применяют триамтерен обычно в сочетании с мочегонными препаратами, вызывающими гипокалиемию (например, с дихлотиазидом). Побочные эффекты: диспепсические явления, головная боль, головокружение, возможны гиперкалиемия, азотемия, судороги в мышцах нижних конечностей.

К «калий- и магнийсберегающим» диуретикам относится также амилорид. По химической структуре является пиразиноилгуанидином. Локализация его действия аналогичны таковой триамтерена. По диуретической эффективности уступает дихлотиазиду. Оказывает гипотензивное действие.

Назначается внутрь. Всасывается около 50% препарата. Биотрансформации амилорид не подвергается. Выделяется почками. Обычно применяется с другими мочегонными средствами, которые вызывают гипокалиемию. Аналогично три-

Химические структуры некоторых мочегонных средств

Дихлотиазид

Фуросемид

Оксодолин

Клопамид

Кислота этакриновая

Триамтерен

Спиронолактон

Маннит

амтерену несколько повышает выведение мочевой кислоты и уменьшает экскрецию ионов кальция.

Из побочных эффектов возможны гиперкалиемия, тошнота, рвота, головная боль.

Относительно малоэффективны в качестве диуретиков производные ксантина, например эуфиллин. Он нарушает реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных и дистальных канальцах. Незначительно увеличивает выведение ионов калия. Кислотно-основное состояние не изменяет. Препарат влияет на сердечно-сосудистую систему (подобно кофеину, который по химическому строению также относится к группе ксантинов; см. главу 11; 11.6). В отличие от кофеина у него более выражено сосудорасширяющее действие. Он повышает почечный кровоток и усиливает клубочковую фильтрацию.

16.2. АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Создано два рода антагонистов минералокортикоида альдостерона. Одни угнетают его синтез, другие устраняют влияние альдостерона на функцию почечных канальцев. Вторая группа веществ действует более избирательно и представляет интерес для практической медицины. Один из таких препаратов, получивший название спиронолактон (альдактон, верошпирон), используется в качестве мочегонного средства.

Как известно, альдостерон уменьшает выделение ионов натрия (увеличивая их обратное всасывание) и повышает секрецию ионов калия. Происходит это в собирательных трубках и дистальных почечных канальцах. Спиронолактон действует на те же отделы нефрона, но в противоположном направлении: он блокирует внутриклеточные рецепторы, с которыми взаимодействует альдостерон, и повышает выведение с мочой ионов натрия, хлора и соответствующих количеств воды. Секрецию ионов калия он понижает, и их концентрация в крови нарастает. В этом отношении спиронолактон действует аналогично триамтерену, но существенно отличается от большинства других мочегонных средств, которые вызывают в той или иной степени выраженную гипокалиемию. Механизм «калийсберегающего» («калийзадерживающего») эффекта у спиронолактона и триамтерена различен. Спиронолактон оказывает также «магнийсберегающее» действие. Кислотно-основное состояние спиронолактон не нарушает. Эффективен при ацидозе и алкалозе. Накопления в организме мочевой кислоты обычно не вызывает. В организме образуется активный метаболит спиронолактона, названный *канреноном*, за счет которого в основном и действует спиронолактон.

Спиронолактон – относительно малоактивный диуретик. Наиболее эффективен он при отеках, связанных с повышенной продукцией альдостерона. Действие его развивается медленно. Спиронолактон нередко назначают в комбинации с другими мочегонными средствами, особенно с теми, которые вызывают гипокалиемию. Препарат обладает также гипотензивными свойствами. Принимают его внутрь.

Из побочных эффектов иногда наблюдаются головокружение, сонливость, кожные высыпания, могут возникать гиперкалиемия, гинекомастия.

16.3. ОСМОТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Принцип действия таких диуретиков (к ним относятся маннит и мочевина) заключается в том, что при попадании в просвет почечных канальцев они создают высокое осмотическое давление (маннит подвергается обратному всасыванию в незначительной степени, а мочевина – на 50%). При этом существенно снижается реабсорбция воды и в некоторой степени – ионов натрия. Действуют они в основном в проксимальных канальцах, хотя эффект сохраняется в какой-то степени на протяжении всех канальцев (в нисходящей петле нефрона, в собирательных трубках). На кислотно-основное состояние не влияют. Выведение ионов калия могут незначительно повышать.

В практической медицине в основном применяют маннит.

Маннит (маннитол) в отличие от мочевины (карбамид) не проникает через клеточные мембраны и тканевые барьеры (например, гематоэнцефалический барьер), не повышает содержание остаточного азота в крови, что может иметь место при применении мочевины (особенно при нарушенной функции почек).

Маннит используется как мочегонное и дегидратирующее средство (при отеке мозга), при острых отравлениях химическими веществами. Мочевину применяют главным образом как дегидратирующее средство (иногда для снижения внутриглазного давления при глаукоме[1]).

Мочевину вводят внутривенно и иногда внутрь, маннит – только внутривенно (из пищеварительного тракта он не всасывается).

Побочные эффекты маннита: головная боль, тошнота, рвота, головокружение, боли в области грудной клетки.

Препараты противопоказаны при нарушении выделительной функции почек. Мочевину не рекомендуется также назначать при выраженной печеночной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Дихлотиазид – *Dichlothiazidum*	Внутрь 0,025–0,05 г	Таблетки по 0,025 и 0,1 г
Оксодолин – *Oxodolinum*	Внутрь 0,025–0,1 г	Таблетки по 0,05 г
Клопамид – *Clopamide*	Внутрь 0,01–0,04 г	Таблетки по 0,02 г
Триамтерен – *Triamterenum*	Внутрь 0,05–0,1 г	Капсулы по 0,05 г
Фуросемид – *Furosemidum*	Внутрь 0,04 г; внутримышечно и внутривенно 0,02 г	Таблетки по 0,04 г; ампулы по 2 мл 1% раствора
Кислота этакриновая – *Acidum etacrynicum*	Внутрь 0,05–0,1 г; внутривенно 0,05 г	Таблетки по 0,05 г; ампулы, содержащие 0,05 г препарата (растворяют перед употреблением)
Спиронолактон – *Spironolactonum*	Внутрь 0,025–0,05 г	Таблетки по 0,025 и 0,05 г
Маннит – *Mannitum*	Внутривенно 0,5–1,5 г/кг	Порошок; флаконы, содержащие по 30 г препарата (растворяют перед употреблением); флаконы по 200, 400 и 500 мл 15% раствора

Глава 17
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ

Сократительная активность и тонус миометрия регулируются нейрогуморальными механизмами. В миометрии находятся м-холинорецепторы, а также α- и β_2-адренорецепторы. Стимуляция м-холинорецепторов и α-адренорецепторов вызывает стимулирующий эффект, а β_2-адренорецепторов – угнетающий. Кроме того, существенное стимулирующее влияние на сократительную активность миометрия оказывают женские половые гормоны эстрогены, гормон задней доли гипофиза окситоцин, а также простагландины. Вместе с тем имеются эндогенные вещества, угнетающие его сократительную активность (прогестерон и,

[1] С целью дегидратации при отеке мозга и глаукоме иногда используют глицерин (вводят энтерально и парентерально).

возможно, простациклин). Фармакологическая регуляция сократительной функции миометрия в значительной степени базируется на использовании указанных эндогенных веществ или препаратов, видоизменяющих нейрогенные или гуморальные влияния на матку.

Вещества, влияющие на сократительную активность и тонус матки, подразделяют на следующие группы.

I. Средства, влияющие преимущественно на сократительную активность миометрия

Усиливающие сократительную активность

Гормоны и препараты задней доли гипофиза

Окситоцин Питуитрин

Препараты простагландинов

Динопрост (простагландин $F_{2\alpha}$) Динопростон (простагландин E_2)

Ослабляющие сократительную активность (токолитические средства)

Вещества, стимулирующие преимущественно β_2-адренорецепторы

Фенотерол Сальбутамол

Средства для наркоза

Натрия оксибутират

Разные средства

Магния сульфат

II. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия

Препараты растительного происхождения (алкалоиды и препараты спорыньи)

Эргометрина малеат Экстракт спорыньи густой

Эрготамина гидротартрат Эрготал

Синтетические средства

Котарнина хлорид

III. Средства, понижающие тонус шейки матки

Атропина сульфат Динопрост Динопростон

Из средств, усиливающих преимущественно сократительную активность миометрия, наибольший интерес представляют эндогенные вещества. Одним из них является гормон задней доли гипофиза окситоцин. По химической структуре это октапептид. Окситоцин получен синтетически. Он вызывает усиление сократительной активности миометрия. Беременная матка более чувствительна к окситоцину, чем небеременная. Эффект окситоцина возрастает с увеличением срока беременности, достигает максимума во время родов и сохраняется на высоком уровне еще несколько дней. Под влиянием окситоцина амплитуда и частота сокращений миометрия увеличиваются. Одновременно возрастает тонус миометрия, особенно при назначении окситоцина в больших дозах.

Окситоцин способствует также секреции молока (повышается высвобождение лактогенного гормона передней доли гипофиза) и его выделению (за счет возбуждения миоэпителиальных элементов молочной железы).

В основном окситоцин назначают, чтобы вызывать и стимулировать роды. Кроме того, его используют при кровотечениях и атонии матки в послеродовом периоде. Вводят окситоцин внутривенно капельно в растворе глюкозы. Дозируют в единицах действия (ЕД).

Имеется синтетический аналог окситоцина с дезаминированным цистеином, получивший название дезаминоокситоцин (демокситоцин, сандопарт). Он обладает большей активностью, чем окситоцин. Таблетки его применяют транс-

буккально или под язык. Он хорошо всасывается со слизистой оболочки полости рта. Его используют для ускорения инволюции матки и для стимуляции лактации.

Окситоцин содержится также в питуитрине. Последний является водным экстрактом задней доли гипофиза убойного скота. Помимо окситоцина, питуитрин содержит вазопрессин (антидиуретический гормон). Вследствие наличия вазопрессина он повышает артериальное давление. Вместе с тем имеется препарат задней доли гипофиза гифотоцин (питуитрин М), в котором в основном содержится окситоцин. Дозируют оба препарата в единицах действия (ЕД). В акушерско-гинекологической практике их используют по тем же показаниям, что и окситоцин. Вводят подкожно и внутримышечно.

Большое внимание привлекают простагландины. Это активные биогенные соединения, обнаруженные во многих тканях и органах. Они относятся к производным полиненасыщенных жирных кислот, содержащих в молекуле циклопентановую структуру. В организме простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты (см. схему 26.1). В настоящее время известно большое число

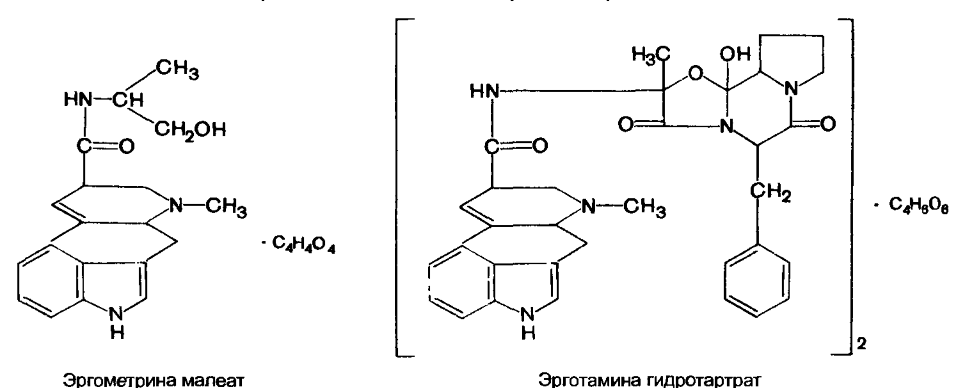
Химические структуры некоторых веществ, влияющих на тонус и сократительную активность миометрия

Средства, стимулирующие преимущественно сократительную активность миометрия

Динопрост (простагландин $F_{2\alpha}$)

Динопростон (простагландин E_2)

Средства, повышающие тонус миометрия



Эргометрина малеат

Эрготамина гидротартрат

Средства, ослабляющие сократительную активность миометрия

· HBr

Фенотерол

простагландинов. Обозначают их обычно буквенными индексами (E, F и др.). Многие из простагландинов оказывают выраженное стимулирующее действие на миометрий матки во все сроки беременности, а некоторые простагландины – и в отношении небеременной матки.

В качестве препаратов для искусственных абортов[1] и родоускорения используют препараты простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2.

Динопрост (простагландин $F_{2\alpha}$, энзапрост F) обладает выраженным стимулирующим влиянием на миометрий. Он вызывает ритмические сокращения и повышение тонуса беременной и небеременной матки наряду с расширением шейки матки. Однако спектр действия динопроста не ограничивается миометрием. Динопрост отчетливо повышает тонус бронхиальных мышц. Последний эффект особенно выражен у больных бронхиальной астмой. Этот препарат увеличивает сердечный выброс, учащает ритм сердца. В дозах, применяемых в акушерско-гинекологической практике, динопрост на системное артериальное давление практически не влияет, а в больших дозах несколько повышает его. Он суживает легочные сосуды, повышает моторику желудочно-кишечного тракта.

Под влиянием динопроста увеличивается проницаемость сосудов. Для действия этого вещества типична дегенерация желтого тела (лютеолиз).

Более выраженное и продолжительное действие на миометрий оказывает метилдинопрост (15-метил-простагландин $F_{2\alpha}$).

Динопростон (простагландин E_2, энзапрост E) также вызывает выраженное повышение ритмических сокращений миометрия беременной матки и нарастание ее тонуса. Расслабляет шейку матки. Снижает артериальное давление (общее периферическое сопротивление падает). Вызывает компенсаторную тахикардию. Расширяет (в отличие от динопроста) легочные сосуды и бронхи. Увеличивает проницаемость капилляров.

Сосудистые эффекты простагландинов связывают с их модулирующим влиянием на адренергическую иннервацию. Простагландины, усиливающие адренергические влияния, суживают сосуды, ослабляющие – расширяют их. В первом случае наблюдается накопление цАМФ, во втором – уменьшение его содержания.

Моторику кишечника динопростон увеличивает (за счет стимуляции продольных мышц), секрецию желез желудка подавляет. Оказывает лютеолитическое действие.

Динопрост и динопростон применяют для проведения медицинских абортов (внутривенно, внутримышечно, интравагинально, интрацервикально, экстра- и интраамниально) и иногда с целью ускорения родов (вводят внутривенно, внутрь).

Простагландины как родостимулирующие средства отличаются от окситоцина тем, что расслабляют шейку матки, не вызывают желтуху у новорожденных и не задерживают в организме воду. Однако при применении простагландинов может развиваться чрезмерная стимуляция сократительной активности миометрия с нарушением кровоснабжения матки и плаценты. Это усугубляется тем, что простагландины действуют более продолжительно, чем окситоцин. Поэтому по совокупности свойств окситоцин остается основным препаратом для стимуляции родовой деятельности.

При назначении простагландинов возникают тошнота, диарея, головная боль, преходящее повышение температуры; при внутривенном введении возможны флебиты. При интравагинальном и интрацервикальном введении простагландинов побочные эффекты выражены в меньшей степени.

---

[1] Для медицинских абортов широко используется антагонист гестагенов – мифепристон (см. раздел 20.7.1).

К веществам, которые в некоторых случаях способствуют родоразрешению, относятся также средства, понижающие тонус шейки матки (группа атропина). Аналогичное влияние на шейку матки оказывают простагландины.

К средствам, ослабляющим сократительную активность миометрия (так называемые *токолитические средства*[1]), относятся препараты, стимулирующие β_2-адренорецепторы матки, – фенотерол (партусистен), сальбутамол. Их назначают главным образом для задержки преждевременно наступающих родов. Эффективность их достаточно высока. Однако они не обладают избирательностью действия в отношении миометрия. Одновременно с расслаблением мускулатуры матки наблюдаются побочные эффекты, связанные с возбуждением β_2-адренорецепторов разной локализации, и некоторая стимуляция β_1-адренорецепторов (правда, значительно менее выраженная, чем для изадрина).

Фенотерол при энтеральном введении действует быстрее, но кратковременнее, чем сальбутамол. Снижение содержания фенотерола в плазме на 50% происходит примерно через 7 ч. Основное его количество выделяется почками (в виде конъюгатов с сульфатами), около 15% – пищеварительным трактом.

Оба препарата вызывают некоторую тахикардию как у матери, так и у плода, а также гипергликемию у плода.

Для ослабления чрезмерно сильных родовых схваток иногда применяют отдельные средства для наркоза, например натрия оксибутират.

Сократительная активность миометрия ослабляется также при парентеральном введении магния сульфата. Очевидно, это связано с тем, что магния сульфат нарушает проникновение в клетки миометрия ионов кальция, которые необходимы для его сокращений. Считают, что магния сульфат оказывает и прямое угнетающее влияние на миометрий.

Исследуется возможность использования с этой целью других, более избирательно действующих блокаторов кальциевых каналов (например, фенигидина).

Для предупреждения преждевременных родов и сохранения беременности нередко назначают гестагены (оксипрогестерона капронат), подавляющие возбудимость миометрия.

Проходят клинические исследования ингибиторы биосинтеза простагландинов (индометацин), рекомендованные для подавления сократительной активности миометрия.

Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия, используют главным образом для остановки маточных кровотечений. Принцип их действия заключается в стойком повышении тонуса миометрия и вследствие этого механическом сжатии мелких сосудов. С этой целью широко применяют алкалоиды спорыньи, ее галеновы и новогаленовы препараты и некоторые синтетические средства.

Спорынья (маточные рожки – *Secale cornutum*) представляет собой покоящуюся стадию гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на ржи. Содержит алкалоиды, являющиеся производными лизергиновой кислоты. Выделяют 3 группы алкалоидов.

Группа эрготамина

Эрготамин	Эргозин
Эрготаминин	Эргозинин

Группа эрготоксина[2]

Эргокристин	Эргокорнин	Эргокриптин
Эргокристинин	Эргокорнинин	Эргокриптинин

---

[1] Средства, задерживающие родоразрешение. От греч. *tocos* – рождение.

[2] Эрготоксин (от франц. *ergot* – спорынья) – это смесь алкалоидов эргокристина, эргокриптина и эргокорнина.

Группа эргометрина
Эргометрин[1]
Эргометринин[2]

Алкалоиды первых двух групп нерастворимы в воде, последней – растворимы.

Алкалоиды спорыньи повышают тонус миометрия, а также гладких мышц внутренних органов и сосудов (табл. 17.1). Кроме того, у алкалоидов группы эрготамина и эрготоксина имеются α-адреноблокирующие свойства.

Таблица 17.1. Сравнительная характеристика алкалоидов спорыньи

Алкалоид	Повышение тонуса миометрия	α-Адреноблокирующие свойства	Спазм периферических сосудов (повреждение эндотелия)
Эргометрин	Высокая активность; быстрое развитие действия; эффективен при введении внутрь	Отсутствуют	Низкая активность
Эрготамин Эргозин Эргокриптин Эргокорнин	Высокая активность (особенно у эрготамина); значительный латентный период; при введении внутрь неэффективны	Выражены	Высокая активность (особенно у эрготамина)

Примечание. Эргометрин менее токсичен, чем эрготамин.

Особенно выражено тонизирующее влияние на мышцу матки у эргометрина, а также у эрготамина. После введения препаратов этих алкалоидов наступает длительное тоническое сокращение миометрия. Эргометрин выгодно отличается от других алкалоидов эффективностью при приеме внутрь и отсутствием α-адреноблокирующей активности.

При длительном применении или введении в больших дозах алкалоиды спорыньи вызывают спазм сосудов и повреждение эндотелия. Спазм сосудов связан с наличием α-адреномиметических свойств и, возможно, с прямым миотропным действием этих алкалоидов. У эргометрина это отрицательное свойство выражено в меньшей степени, чем у эрготоксина и эрготамина.

Алкалоиды спорыньи оказывают определенное влияние и на ЦНС. Это проявляется успокаивающим эффектом, угнетением сосудодвигательного центра, подавлением сосудосуживающих рефлексов, стимуляцией центров блуждающих нервов и пусковой зоны рвотного центра.

Как уже отмечалось, препараты индивидуальных алкалоидов спорыньи – эргометрина малеат, метилэргометрин, эрготамина гидротартрат, галеновы и новогаленовы препараты спорыньи, например экстракт спорыньи густой, смесь алкалоидов – эрготал, применяют для устранения маточных кровотечений. Кроме того, их назначают для ускорения обратного развития (инволюции) матки в послеродовом периоде. Эрготамин эффективен при мигрени (уменьшает пульсовые колебания мозговых сосудов).

Не следует использовать алкалоиды спорыньи для ускорения родоразрешения, так как они не усиливают физиологические ритмические сокращения миометрия, а резко повышают его тонус и могут быть причиной асфиксии плода.

Применение препаратов спорыньи может вызывать побочные эффекты: тошноту, рвоту, диарею, головную боль.

---

[1] Синонимы: эргобазин, эргоновин.
[2] Синоним: эргобазинин.

При остром отравлении препаратами спорыньи (чаще это связано с попыткой вызвать аборт) возникают двигательное возбуждение, судороги, тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области, тахикардия, расстройство чувствительности.

Длительное применение этих препаратов может приводить к хроническому отравлению (эрготизму). Раньше отравления нередко возникали в связи с употреблением в пищу муки, изготовленной из зерна, не очищенного от спорыньи.

Проявляется эрготизм в двух формах. Одна из них, получившая название гангренозной («антонов огонь»), связана со спазмом периферических сосудов и повреждением их эндотелия, приводящими к некрозу тканей (особенно конечностей). Вторая форма эрготизма – судорожная, или конвульсивная («злая корча»). Она обусловлена влиянием препаратов на ЦНС.

К синтетическим средствам, применяемым для повышения тонуса миометрия, относится котарнина хлорид (стиптицин). По структуре он является производным дигидроизохинолина. Применяют при маточных кровотечениях. Назначают внутрь и парентерально.

Препараты[1]

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Динопрост – *Dinoprost*	Интраамниально 0,04 г; экстраамниально 0,00025–0,0001 г; внутривенно капельно 0,000006–0,000025 г в 1 мин; интравагинально 0,005 г	Ампулы, содержащие по 1–5 и 8 мл 5% раствора
Динопростон – *Dinoprostone*	Внутрь 0,0005 г; внутривенно 0,00000025 г в 1 мин (для стимуляции родов); 0,0000025–0,000005 г в 1 мин (для прерывания беременности)	Таблетки по 0,0005 г; ампулы по 5 мл раствора, содержащего по 0,001 г в 1 мл
Эрготамина малеат – *Ergotamini maleas*	Внутрь 0,0002–0,0004 г; внутримышечно и внутривенно 0,0001–0,0002 г	Таблетки по 0,0002 г; ампулы по 0,5 и 1 мл 0,02% раствора
Эрготамина гидротартрат – *Ergotamini hydrotartras*	Внутрь 0,001 г; 10–15 капель 0,1% раствора; подкожно и внутримышечно 0,00025 г	Таблетки (драже) по 0,001 г; флаконы по 10 мл 0,1% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,05% раствора
Эрготал – *Ergotalum*	Внутрь 0,0005–0,001 г; под кожу и внутримышечно 0,00025–0,0005 г	Таблетки по 0,0005 и 0,001 г; ампулы по 1 мл 0,05% раствора
Котарнина хлорид – *Cotarnini chloridum*	Внутрь 0,05 г; подкожно 0,02–0,05 г (в виде 2–5% раствора)	Порошок; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г

[1]Дозы окситоцина см. в разделе 20.1

Глава 18

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

Препараты, регулирующие кроветворение, подразделяют на следующие группы.

Средства, влияющие на эритропоэз

Средства, стимулирующие эритропоэз

1. Применяемые при гипохромной анемии

А. При железодефицитной анемии

а) Препараты железа

Железа закисного сульфат

Феррум Лек
Ферковен
б) Препараты кобальта
Коамид
Б. При анемии, возникающей при некоторых хронических заболеваниях
Эпоэтин альфа
2. Применяемые при гиперхромной анемии
Цианокобаламин Кислота фолиевая
Средства, угнетающие эритропоэз
Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32

Средства, влияющие на лейкопоэз
Средства, стимулирующие лейкопоэз
Натрия нуклеинат Пентоксил
Молграмостим Филграстим
Средства, угнетающие лейкопоэз
Новэмбихин Миелосан Меркаптопурин Допан
Тиофосфамид и др. (см. главу 32)

18.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ

Из стимуляторов эритропоэза, применяемых при гипохромной анемии, основную роль играют препараты железа.

Основой развития гипохромной анемии является недостаточная продукция гемоглобина эритробластами костного мозга в связи с дефицитом железа или с нарушением его метаболизма.

Железо содержится в организме в количестве 2–5 г. Основная его часть (2/3) входит в состав гемоглобина. Остальная часть находится в тканевых депо (в костном мозге, печени, селезенке). Железо входит также в состав миоглобина и ряда ферментов.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается только ионизированное железо, причем лучше всего в виде двухвалентного иона (схема 18.1). В связи с этим наличие хлористоводородной кислоты (переводит молекулярное железо в ионизированную форму) и аскорбиновой кислоты (восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное) способствует всасыванию железа из пищеварительного тракта. Всасывание происходит главным образом в тонкой кишке (особенно в двенадцатиперстной кишке) за счет активного транспорта и, возможно, путем диффузии. Содержащийся в слизистой оболочке кишечника белок апоферритин связывает часть всасывающегося железа, образуя с ним комплекс — ферритин. После прохождения кишечного барьера железо в сыворотке крови вступает в связь с β_1-глобулином — трансферрином. В виде комплекса с трансферрином железо поступает к различным тканям, где вновь высвобождается. В костном мозге оно включается в построение гемоглобина. Что касается тканевых депо, то в них железо находится в связанном состоянии (в виде ферритина или гемосидерина).

Интенсивность всасывания железа в значительной степени зависит от степени насыщения им белков, участвующих в его транспорте и депонировании (апоферритина слизистой оболочки кишечника, трансферрина плазмы крови, апоферритина тканевых депо).

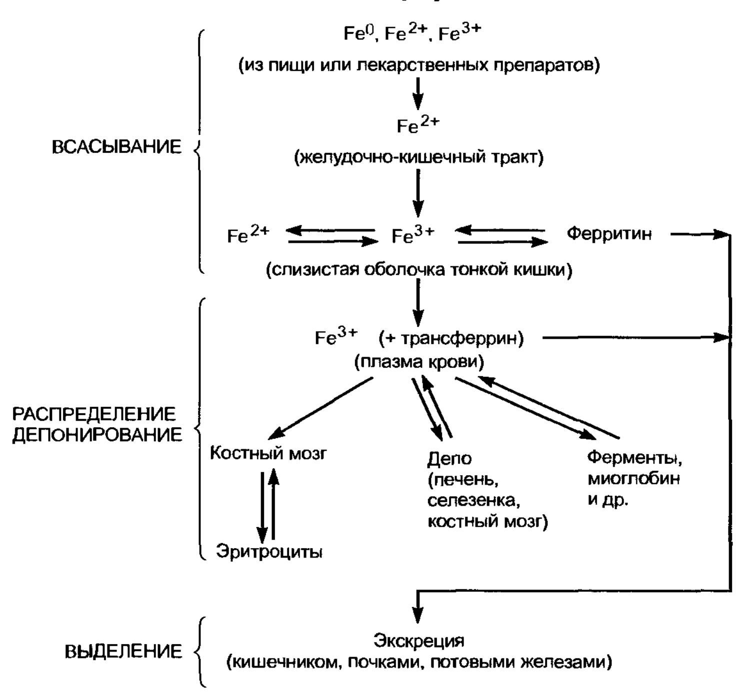


Схема 18.1. Всасывание, распределение и выведение железа.

Выводится железо пищеварительным трактом (невсосавшаяся часть; с эпителием слизистой оболочки, который подвергается десквамации; с желчью), почками и потовыми железами.

Применяют препараты железа при железодефицитной гипохромной анемии (например, при хронических кровотечениях, нарушениях всасывания железа, при беременности). Внутрь назначают железа закисного сульфат ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$).

Принимают этот препарат в таком виде, чтобы избежать контакта железа с полостью рта (например, в капсулах, драже с соответствующим покрытием). Такая необходимость обусловлена тем, что при взаимодействии железа с сероводородом (образуется при кариесе зубов и других заболеваниях полости рта) выделяется сульфид железа, который окрашивает зубы в черный цвет.

Применяют также комбинированные препараты железа, например драже «Ферроплекс» (содержит железа закисного сульфат и кислоту аскорбиновую), ферамид (комплексное соединение железа с никотинамидом). Создан также препарат пролонгированного действия ферро-градумет (таблетки, покрытые оболочкой и содержащие железа закисного сульфат в полимерной губкообразной массе – *градумете*; последняя обеспечивает постепенное всасывание железа).

Препараты железа могут приводить к развитию запора. Объясняется это связыванием сероводорода кишечника, который является физиологическим стимулятором его моторики.

Если всасывание железа из пищеварительного тракта нарушено, используют препараты для парентерального введения, например ферковен (содержит железа сахарат, кобальта глюконат и раствор углеводов), феррум Лек (комплекс железа с мальтозой для внутримышечного введения и железа сахарат для внутривенного введения) и др. При передозировке ферковена появляются гиперемия кожи лица, шеи, боли в пояснице, ощущение сдавления в области груди. Введение анальгетиков и атропина сульфата устраняет эти явления.

При гипохромной анемии применяют также некоторые препараты кобальта. Одним из них является коамид. По химической структуре представляет собой комплексное соединение кобальта с амидом никотиновой кислоты. Кобальт стимулирует эритропоэз и способствует усвоению железа для образования гемоглобина. Вводят коамид подкожно.

За последние годы арсенал противоанемических средств пополнился человеческим рекомбинантным эритропоэтином, являющимся фактором роста, регулирующим эритропоэз (табл. 18.1). По химической структуре это гликопротеин. В организме эритропоэтин в основном образуется в перитубулярных интерстициальных клетках почек (90%) и в печени (10%). Стимулирует пролиферацию и дифференцировку красных кровяных клеток. Соответствующие препараты выпускаются под названием эпоэтин альфа (эпоген, эпрекс) и эпоэтин бета (рекормон).

Применяют их при анемии, связанной с хронической недостаточностью почек, с ревматоидным артритом, злокачественными опухолями, СПИДом, при анемии у недоношенных детей.

Эффект развивается через 1–2 нед, нормализация кроветворения наступает через 8–12 нед. Если имеется дефицит железа, эпоэтин следует применять с препаратами железа. Вводят препарат внутривенно и подкожно (в пищеварительном тракте он разрушается). $t_{1/2} \approx 9{,}3$ ч. Переносится хорошо. Из побочных эффектов возможны головная боль, артралгия, гиперкалиемия.

При гиперхромной анемии применяют цианокобаламин и кислоту фолиевую (см. главу 21), участвующие в синтезе нуклеиновых кислот.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) назначают при злокачественной (пернициозной) анемии.

При дефиците цианокобаламина эритропоэз протекает по мегалобластическому типу: эритробласт → гиперхромный мегалобласт → мегалоцит.

Возникновение пернициозной анемии связано с нарушением всасывания цианокобаламина, поскольку у таких больных отсутствует внутренний фактор Касла (по химической структуре – гликопротеин). В обычных условиях он вырабатывается слизистой оболочкой желудка и обеспечивает всасывание цианокобаламина в тонкой кишке.

Цианокобаламин при злокачественной анемии нормализует картину крови, а также устраняет или ослабляет неврологические нарушения и поражения слизистой оболочки языка. Ахлоргидрия желудочного сока сохраняется.

Кислоту фолиевую (витамин B_c) назначают при макроцитарной анемии.

При дефиците кислоты фолиевой образуются макроциты: эритробласт → гиперхромный макронормобласт → макроцит.

В организме кислота фолиевая превращается в фолиниевую, которая и обладает физиологической активностью.

Кислоту фолиевую используют при алиментарной и медикаментозной макроцитарной анемии, спру[1], анемии беременных. Для лечения злокачественной анемии кислоту фолиевую отдельно не назначают, так как она не только не устраняет патологические изменения со стороны нервной системы, но даже усиливает их. Нормализуется лишь картина крови. В связи с этим при злокачественной анемии кислота фолиевая комбинируется с цианокобаламином.

---

[1] Спру – это хроническое заболевание, проявляющееся диареей, глосситом, анемией, общим истощением и гипофункцией эндокринных желез.

Химические структуры некоторых веществ, влияющих на кроветворение

Средство, стимулирующее эритропоэз

Коамид

Средство, стимулирующее лейкопоэз

Пентоксил

Примечание. Структуры цианокобаламина и кислоты фолиевой см. в главе 21.

Средства, угнетающие эритропоэз, используют при полицитемии (эритремии). Одним из таких средств является раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32 ($Na_2H^{32}PO_4$). Применение его приводит к снижению числа эритроцитов, тромбоцитов. Вводят препарат внутрь или внутривенно. Дозируют в милликюри (мКи).

18.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ

При лейкопении и агранулоцитозе (при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, при отравлении рядом химических веществ, при лучевой болезни) используют средства, стимулирующие лейкопоэз. С этой целью применяют натрия нуклеинат, пентоксил. Однако они эффективны только при легких формах лейкопений.

Натрия нуклеинат – это натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой из дрожжей. Применяют для стимуляции образования костным мозгом лейкоцитов. Вводят внутрь и внутримышечно.

Пентоксил относится к синтетическим препаратам. По химическому строению он является производным пиримидина. Стимулирует лейкопоэз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным эффектом. Принимают его внутрь. Может вызывать диспепсические нарушения. Аналогичными свойствами обладает метилурацил, но в отличие от пентоксила раздражающего действия у него нет.

Иногда используют лейкоген, батилол, этаден и др.

При лейкопениях применяют также факторы роста, регулирующие лейкопоэз. Путем генной инженерии в последнее время удалось создать соответствующие лекарственные препараты (см. табл. 18.1). Одним из них является рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Препарат получил название молграмо-

Таблица 18.1. Сравнительная характеристика колониестимулирующих факторов (факторов роста, регулирующих гемопоэз)

Препарат	Стимуляция созревания, дифференцировки и пролиферации клеток-прекурзоров	Побочные эффекты	Объекты для получения препаратов методом рекомбинантной ДНК-технологии
Эритропоэтин	Эритроцитов	Головная боль, артралгия, гиперкалиемия, кожная сыпь	*Escherichia coli*
Филграстим (G-CSF)	Нейтрофилов	«Костные» боли, кожная сыпь	Клетки дрожжевого гриба
Молграмостим (GM-CSF)	Нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов, макрофагов	Пирогенная реакция, «костные» боли, диспепсия, гипотензия, кожная сыпь	*Escherichia coli*
Сарграмостим (GM-CSF)	То же	То же	Клетки яичника китайского хомяка

стим[1] (лейкомакс). Он является гликопротеином. Образуется в Т-лимфоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах, макрофагах. Стимулирует пролиферацию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов. Гранулоциты и моноциты/макрофаги образуют одну из важных систем защиты организма. Они осуществляют фагоцитоз, секретируют биологически активные соединения, стимулируют иммунные процессы, регулируют продукцию цитокинов. Наличие отмеченных механизмов позволяет расценивать ее как систему защиты организма от бактерий, грибов, паразитов, опухолевых поражений.

Молграмостим в небольшой степени стимулирует пролиферацию эозинофилов и является кофактором эритропоэтина в регуляции эритропоэза.

Применяют его при угнетении лейкопоэза, связанном с химиотерапией опухолей, при миелодиспластическом синдроме, апластической анемии, лейкопении, вызванной различными инфекциями, при пересадке костного мозга, в комплексной терапии СПИДа. Вводят внутривенно.

Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, диарея, гипертермия, кожные высыпания и другие аллергические реакции, мышечно-скелетные боли и пр.

Создан и рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Препарат известен под названием филграстим (нейпоген). Он является гликопротеином. Продуцируется моноцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов и активность (хемотаксическую и фагоцитарную) зрелых гранулоцитов (нейтрофилов).

Показания к применению филграстима те же, что и для молграмостима. Вводят препарат внутривенно и подкожно.

Побочные эффекты наблюдаются редко. Возможны «костные» боли, иногда аллергические реакции, нарушения функции печени, дизурия.

Средства, угнетающие лейкопоэз, применяют при лейкозах и лимфогранулематозе (см. главу 32).

[1] Аналогичным препаратом является сарграмостим (GM-CSF).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Средства, стимулирующие эритропоэз		
Железа закисного сульфат – *Ferrosi sulfas*	Внутрь 0,3–0,5 г	Капсулы по 0,5 г
Ферковен – *Fercovenum*	Внутримышечно 2–5 мл	Ампулы по 5 мл
Коамид – *Coamidum*	Внутрь 0,1 г; под кожу 0,01 г	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Эпоэтин альфа – *Epoetin alfa*	Внутривенно и подкожно по 30–100 ЕД на 1 кг массы тела 3 раза в неделю	Раствор для инъекций в шприцах по 1000, 2000, 3000, 4000 и 10 000 ЕД; раствор для инъекций во флаконах по 1 мл (2000, 4000 и 10 000 ЕД)
Цианокобаламин – *Cyanocobalaminum*	Подкожно, внутримышечно и внутривенно 0,0001–0,0005 г	Ампулы по 1 мл 0,003%, 0,01%, 0,02% и 0,05% раствора
Средства, стимулирующие лейкопоэз		
Натрия нуклеинат – *Natrii nucleinas*	Внутрь 0,25–1 г; внутримышечно 0,1–0,5 г (в виде 2% и 5% раствора)	Порошок
Пентоксил – *Pentoxylum*	Внутрь 0,2–0,3 г	Порошок; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2 г
Филграстим – *Filgrastim*	Внутривенно и подкожно 5 мкг на 1 кг массы тела	Флаконы по 0,3 и 0,48 мг
Молграмостим – *Molgramostim*	Подкожно и внутривенно (капельно) 10 мкг/кг	Лиофилизированный порошок во флаконах по 50, 150, 300, 400, 500 и 700 мкг

Глава 19

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ

Процесс гемостаза[1] обеспечивает тромбообразующая система (агрегация тромбоцитов, свертывание крови), которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой. В организме эти две системы находятся в динамическом равновесии и в зависимости от конкретных условий преобладает одна или другая. Так, если повреждается сосуд и возникает кровотечение, сосуд спазмируется, активируются агрегация тромбоцитов и свертывание крови, образуется тромб и кровотечение останавливается. Вместе с тем в норме чрезмерного тромбообразования не происходит, так как оно лимитируется процессом фибринолиза. В последующем фибринолитическая система обеспечивает постепенное растворение тромба и восстанавливает проходимость сосуда. При нарушенном равновесии между свертывающей и противосвертывающей системами может возникать либо повышенная кровоточивость, либо распространен-

[1] Гемостаз – остановка кровотечения. От греч. *haima* – кровь, *stasis* – остановка.

ный тромбоз. Оба состояния требуют коррекции путем назначения лекарственных препаратов.

Средства, влияющие на тромбообразование классифицируют следующим образом.

I. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза
   1. Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)
   2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)
   3. Фибринолитические средства (тромболитические средства)

II. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики)
   1. Средства, повышающие свертывание крови
      а) для местного применения
      б) системного действия
   2. Антифибринолитические средства

19.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА

Данная группа препаратов имеет широкое применение в медицинской практике. Она используется при лечении тромбофлебитов, в комплексной терапии инфаркта миокарда, для профилактики тромбоэмболии, при нарушениях микроциркуляции и т.д. Средства, препятствующие тромбообразованию, могут действовать на различных этапах этого процесса. Так, они могут влиять на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, на образование нитей фибрина, на процесс фибринолиза. Кроме того, действие их может быть направлено на гемодинамику, морфофункциональное состояние сосудистой стенки, химический состав плазмы крови.

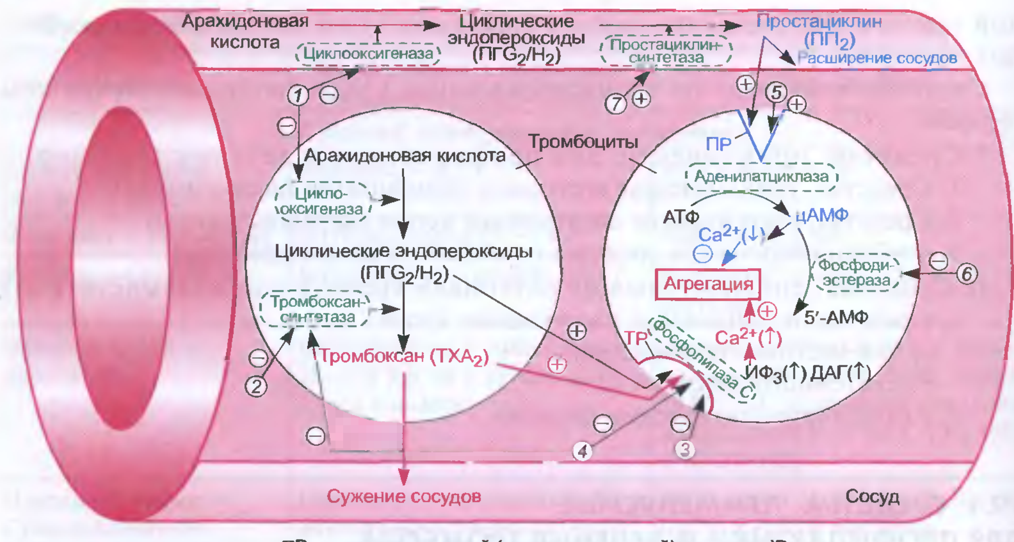
19.1.1. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Агрегация тромбоцитов в значительной степени регулируется системой тромбоксан–простациклин. Оба соединения образуются из циклических эндопероксидов, являющихся продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты (см. схему 24.1), и действуют соответственно на тромбоксановые и простациклиновые рецепторы.

Тромбоксан A_2 (TXA_2) повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает выраженную вазоконстрикцию (рис. 19.1). Синтезируется он в тромбоцитах. Механизм повышения агрегации тромбоцитов, очевидно, связан со стимуляцией фосфолипазы С вследствие активирующего влияния тромбоксана на тромбоксановые рецепторы. Это увеличивает образование инозитол 1,4,5-трифосфата и диацилглицерола и таким путем повышается содержание в тромбоцитах Ca^{2+}. Тромбоксан – соединение очень нестойкое ($t_{1/2}$ = 30 с при 37 °С).

Наряду с тромбоксаном к числу стимуляторов агрегации тромбоцитов относятся также коллаген сосудистой стенки, тромбин, АДФ, серотонин, простагландин E_2, катехоламины.

Прямо противоположную роль играет простациклин (простагландин I_2; $ПГI_2$). Он препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Это наиболее активный эндогенный ингибитор агрегации тромбоцитов. В больших концентрациях он угнетает адгезию (прилипание) тромбоцитов к субэндотелиальному слою стенки сосудов (препятствует их взаимодействию с коллагеном). Синтези-



ПР — простаноидный (простациклиновый) рецептор IP
ТР — простаноидный (тромбоксановый) рецептор TP
$ИФ_3$ — инозитол 1,4,5-трифосфат
ДАГ — диацилглицерол

Рис. 19.1. Участие простациклин-тромбоксановой системы в агрегации тромбоцитов и возможности ее фармакологической регуляции.
1 – ингибирование циклооксигеназы (кислота ацетилсалициловая); *2* – ингибирование тромбоксансинтетазы (дазоксибен); *3* – блокирование тромбоксановых рецепторов (дальтробан); *4* – блокирование тромбоксановых рецепторов + ингибирование тромбоксансинтетазы (ридогрел); *5* – стимуляция простациклиновых рецепторов (эпопростенол); *6* – ингибирование фосфодиэстеразы (дипиридамол); *7* – активирование простациклинсинтетазы.
⊕– стимуляция, –⊖ угнетение.

руется простациклин в основном эндотелием сосудов; наибольшее его количество содержится в интиме сосудов. Простациклин циркулирует также в крови. Основное его действие заключается в том, что он стимулирует простациклиновые рецепторы и связанную с ними аденилатциклазу и повышает содержание цАМФ в тромбоцитах и стенке сосудов (содержание внутриклеточного Ca^{2+} снижается).

Помимо простациклина, агрегацию понижают простагландины E_1 и D, окись азота (NO), гепарин, АМФ, аденозин, антагонисты серотонина и др.

Для практических целей большое значение имеют средства, препятствующие агрегации тромбоцитов. Действуют они в следующих направлениях:

I. Угнетение активности тромбоксановой системы

1. Снижение синтеза тромбоксана

а. Ингибиторы циклооксигеназы (кислота ацетилсалициловая)

б. Ингибиторы тромбоксансинтетазы (дазоксибен)

2. Блок тромбоксановых рецепторов[1]

3. Вещества смешанного действия (1б + 2; ридогрел)

II. Повышение активности простациклиновой системы

1. Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы (эпопростенол)

III. Средства, угнетающие связывание фибриногена с тромбоцитарными гликопротеиновыми рецепторами (GP IIb/IIIa)

---

[1] Получен ряд блокаторов тромбоксановых рецепторов, которые находятся на стадии исследования (дальтробан).

1. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, тирофибан)

2. Средства, блокирующие пуриновые рецепторы тромбоцитов и препятствующие стимулирующему действию на них АДФ (гликопротеиновые рецепторы при этом не активируются) (тиклопидин, клопидогрел)

IV. Средства разного типа действия (дипиридамол, антуран).

Наиболее распространенным в практике антиагрегантом является кислота ацетилсалициловая (аспирин) (см. главы 8; 8.2 и 24). Она является ингибитором циклооксигеназы, вследствие чего нарушается синтез циклических эндопероксидов и их метаболитов тромбоксана и простациклина. Однако циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна, чем аналогичный фермент сосудистой стенки. Поэтому синтез тромбоксана подавляется в большей степени, чем простациклина. Это различие эффекта особенно четко проявляется при использовании препарата в небольших дозах. В результате преобладает антиагрегантный эффект, который может сохраняться несколько дней, что объясняется необратимостью ингибирующего действия кислоты ацетилсалициловой на циклооксигеназу тромбоцитов. Заново циклооксигеназу тромбоциты не синтезируют. Она восполняется только в процессе образования новых тромбоцитов (продолжительность «жизни» тромбоцитов измеряется 7—10 днями). Вместе с тем циклооксигеназа стенки сосудов восстанавливает свою активность в течение нескольких часов. Поэтому длительность снижения содержания тромбоксана больше, чем простациклина.

Синтезирован новый препарат нитроаспирин, отщепляющий в организме окись азота. Как известно, последняя является одним из эндогенных антиагрегантных соединений. Таким образом, угнетение агрегации тромбоцитов нитроаспирином обусловлено ингибированием циклооксигеназы (что приводит к снижению биосинтеза тромбоксана) и продукцией NO. Отрицательное влияние на слизистую оболочку пищеварительного тракта у нитроаспирина выражено в меньшей степени, чем у кислоты ацетилсалициловой (аспирина). Кроме того, благодаря высвобождению NO препарат оказывает антигипертензивное действие.

Значительный интерес привлекли исследования, направленные на создание веществ, ингибирующих тромбоксансинтетазу, т.е. веществ, избирательно снижающих синтез тромбоксана (см. рис. 19.1). Такие средства теоретически должны более направленно и эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов. Принципиально эта задача была решена: синтезировали производное имидазола, названное дазоксибеном, которое избирательно блокирует тромбоксансинтетазу. Однако ожидания не оправдались, так как монотерапия дазоксибеном оказалась малоэффективной. Связано это, очевидно, с накоплением на фоне его действия проагрегирующих веществ (циклические эндопероксиды), образующихся в циклооксигеназном пути превращения арахидоновой кислоты, которые стимулируют тромбоксановые рецепторы. В практической медицине дазоксибен применяют в сочетании с кислотой ацетилсалициловой. Более перспективны блокаторы тромбоксановых рецепторов тромбоцитов (дальтробан) и особенно препараты, сочетающие такое действие с ингибированием тромбоксансинтетазы (ридогрел), однако необходимо более тщательное их изучение.

Приведенные выше препараты снижают агрегацию тромбоцитов за счет угнетения тромбоксановой системы. Вторая возможность заключается в активировании простациклиновой системы. Это можно осуществить путем влияния на соответствующие рецепторы либо за счет повышения активности простациклинсинтетазы.

Принцип антиагрегантного действия простациклина рассмотрен выше. Кроме того, препарат вызывает вазодилатацию и снижает артериальное давление. С учетом малой устойчивости ($t_{1/2}$ = 3 мин при 37 °С) его пробовали вводить больным в виде длительной (многочасовой) внутриартериальной инфузии при сосудистых заболеваниях нижних конечностей. Простациклин вызывал стойкое (в течение 3 дней) улучшение кровообращения мышц и других тканей, устранял ишемические боли и способствовал заживлению трофических язв. Этот эффект связан с локальным угнетением агрегации тромбоцитов и расширением сосудов. Препарат простациклина получил название эпопростенол.

Синтезирован химически более стойкий аналог простациклина карбациклин. Однако в биологической среде он также оказался нестойким. Карбациклин при внутривенной инфузии снижает агрегацию тромбоцитов. В эксперименте было показано, что эффект сохраняется на время инфузии и не более 10 мин после ее прекращения. Оба вещества в связи с кратковременностью действия малоудобны для практического применения. Желательно создание длительно действующих препаратов, эффективных при разных путях введения. Однако эпопростенол нашел свою область применения: его рекомендуют использовать при проведении гемодиализа (вместо гепарина), так как он уменьшает адгезию тромбоцитов на диализной мембране и не вызывает кровотечений. Препарат применяют также при гемосорбции и экстракорпоральном кровообращении. Кроме того, его используют при легочной гипертензии (сосудорасширяющее + антиагрегантное действие).

Идея создания антиагрегантов, избирательно активирующих синтез эндогенного простациклина, представляет несомненный интерес. Простациклинсинтетаза, обеспечивающая этот процесс, содержится в эндотелиальных клетках и отсутствует в тромбоцитах и может быть «мишенью» для действия фармакологических веществ. Однако препараты такого рода пока не получены.

В последние годы большое внимание привлекли вещества, действующие на гликопротеиновые рецепторы (GP IIb/IIIa) тромбоцитов (рис. 19.2). Эти рецепторы играют важнейшую роль в агрегации тромбоцитов. Препараты, которые влияют на их активность, подразделяются на 2 группы. Первая — это конкурентные или неконкурентные блокаторы гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, тирофибан и др.). Вторая группа представлена препаратами, которые препятствуют активирующему действию АДФ на тромбоциты и экспрессии их гликопротеиновых рецепторов (тиклопидин, клопидогрел). В обоих случаях не происходит или уменьшается связывание с гликопротеиновыми рецепторами фибриногена и ряда других факторов, что и лежит в основе антиагрегантного действия указанных веществ.

Блокаторы гликопротеиновых рецепторов по химической структуре относятся к следующим группам:

1. *Моноклональные антитела* — абциксимаб.
2. *Синтетические пептиды* — эптифибатид.
3. *Синтетические непептидные соединения* — тирофибан.

Первым препаратом этой группы, внедренным в медицинскую практику, был абциксимаб (реопро) — неконкурентный блокатор гликопротеиновых рецепторов (IIb/IIIa) тромбоцитов. Он препятствует связыванию с этими рецепторами фибриногена и ряда других соединений. Благодаря этому препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов и последующее образование тромбов. Максимальный антиагрегантный эффект наблюдается при связывании не менее 80% гликопротеиновых рецепторов. Препарат обладает также антикоагулянтной активностью.

Абциксимаб является фрагментом специальных моноклональных антител.

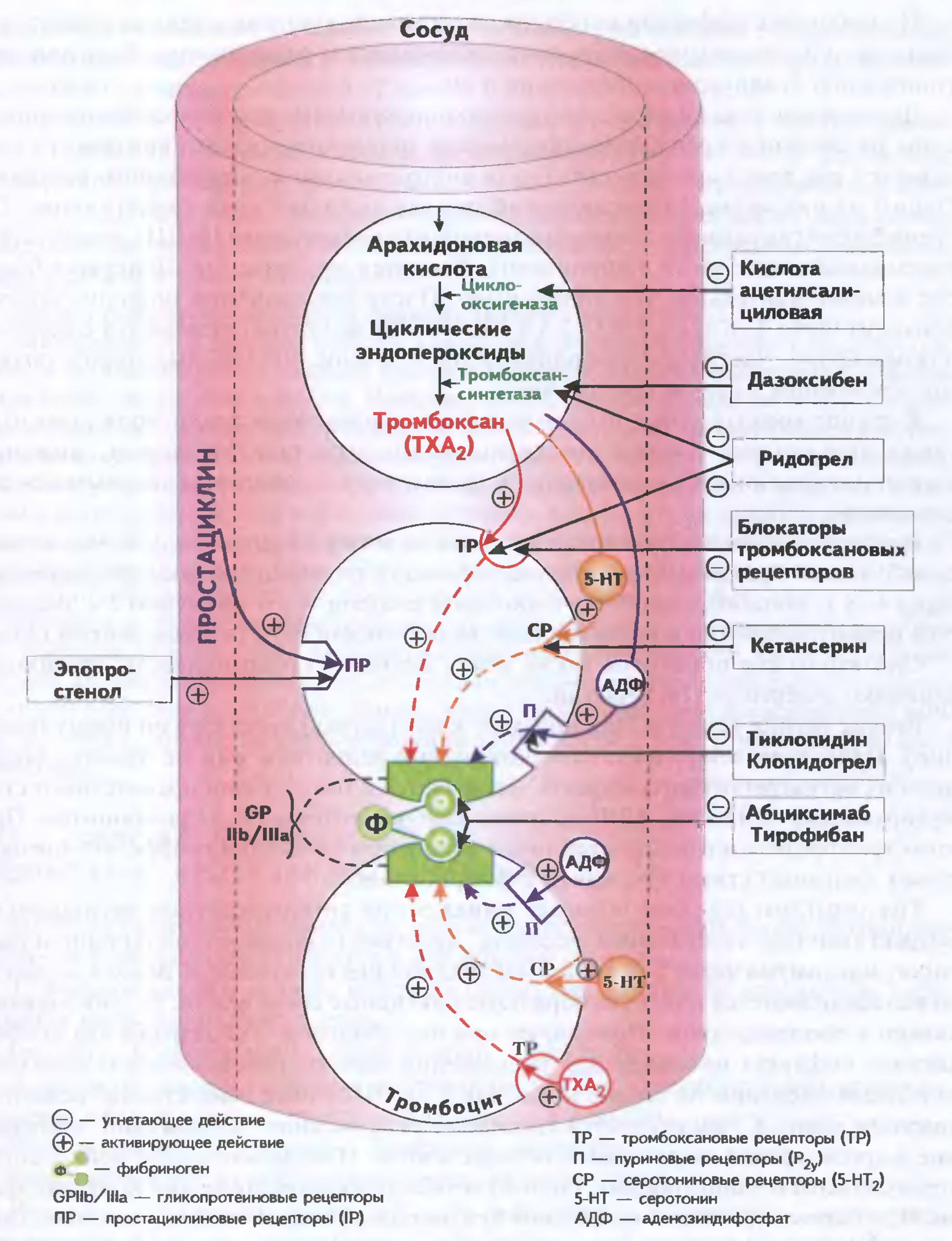


Рис. 19.2. Локализация действия антиагрегантов.

Вводят его внутривенно одномоментно или путем инфузии. Связывание с рецепторами происходит быстро (через 5–30 мин). Максимальный эффект развивается примерно через 2 ч. После прекращения введения препарата выраженный эффект продолжается до 1 сут, а остаточные явления блокады гликопротеиновых рецепторов могут сохраняться более 10 дней.

Используют при хирургических вмешательствах на коронарных сосудах при стенокардии, инфаркте миокарда. Нередко комбинируют с гепаринами, а также с фибринолитиками.

Из побочных эффектов наиболее часто отмечается повышенная кровоточивость разной локализации. Возможны аллергические реакции, тромбоцитопения, гипотензия, брадикардия, диспепсия и др.

Дальнейшие поиски антагонистов гликопротеиновых рецепторов были направлены на создание препаратов, получаемых путем химического синтеза. Сейчас известен ряд таких антиагрегантов для внутривенного и энтерального введения. Одним из них является циклический пептид эптифибатид (интегрилин). Он специфично связывается с гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa, препятствуя взаимодействию с ними фибриногена. Вводится внутривенно. Действует быстрее и менее длительно, чем абциксимаб. После прекращения инфузии эффект проходит через 2–8 ч; $t_{1/2}$ ~ 1,5–2,5 ч. Около 25% вещества связывается с белками плазмы крови. Частично метаболизируется в печени. 40–50% выделяется почками, в основном в неизмененном виде.

К группе конкурентных блокаторов гликопротеиновых рецепторов относится также непептидное соединение тирофибан (аграстат). Механизм снижения агрегации тромбоцитов и показания к применению аналогичны таковым для абциксимаба.

Препарат вводят внутривенно. Действует он менее продолжительно, чем абциксимаб. После прекращения инфузии агрегация тромбоцитов восстанавливается через 4–8 ч. Метаболизируется в небольшой степени. $t_{1/2}$ = примерно 2 ч. Выделяется преимущественно в неизмененном виде почками (65%) и кишечником (25%).

Синтетические препараты также могут вызывать кровоточивость, тромбоцитопению, аллергические реакции.

Вторая группа веществ (тиклопидин, клопидогрел) действует по иному принципу. Непосредственно на гликопротеиновые рецепторы они не влияют. Механизм их антиагрегантного эффекта заключается в том, что они препятствуют стимулирующему действию АДФ на пуриновые рецепторы (P_{2Y}) тромбоцитов. При этом тромбоциты и гликопротеиновые рецепторы не активируются, что препятствует взаимодействию последних с фибриногеном.

Тиклопидин (тиклид) обладает выраженной антиагрегантной активностью. Эффективен при энтеральном введении. Действие развивается постепенно и достигает максимума через 3–5 дней. Сам тиклопидин неактивен. В печени он быстро метаболизируется и из него образуются активные соединения, т.е. тиклопидин является пролекарством. Применяют при нестабильной стенокардии для профилактики инфаркта миокарда, для уменьшения частоты тромботических осложнений после операций на сердце и сосудах и др. Побочные эффекты наблюдаются довольно часто. К ним относятся диспепсические явления, кожная сыпь, повышение в крови уровня атерогенных липопротеинов. Иногда возникают лейкопения, агранулоцитоз и панцитопения, поэтому необходим систематический контроль крови. При первых признаках нарушения лейкопоэза препарат следует отменить. Тиклопидин обычно назначают при непереносимости кислоты ацетилсалициловой.

К препаратам группы тиклопидина относится также клопидогрел. Является пролекарством. В печени из него образуется активный метаболит, который и обеспечивает антиагрегантный эффект. Он избирательно и необратимо блокирует рецепторы, с которыми взаимодействует АДФ, и аналогично тиклопидину устраняет активацию гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. В результате нарушается агрегация тромбоцитов.

Препарат вводят внутрь один раз в сутки. Всасывается быстро, но не полностью (около 50%). Максимальная концентрация в крови накапливается примерно через 1 ч. Большая часть вещества и метаболитов связывается с белками плазмы

крови. Выделяются они почками и кишечником. $t_{1/2}$ метаболита ~ 8 ч. При ежедневном введении препарата максимальный антиагрегантный эффект (угнетение на 40–60%)'развивается через 3–7 дней.

Переносится препарат относительно хорошо. По сравнению с тиклопидином реже возникают побочные эффекты со стороны кожных покровов (различные сыпи), пищеварительного тракта (кровотечения), состава периферической крови (нейтропения). Реже, чем кислота ацетилсалициловая, вызывает желудочно-кишечные кровотечения и изъязвление слизистой оболочки, однако чаще отмечаются диарея и кожные высыпания.

Группа препаратов *разного типа действия* включает дипиридамол и антуран.

Дипиридамол (курантил) известен в качестве коронарорасширяющего средства (см. главу 14.3). Вместе с тем он обладает некоторой антиагрегантной активностью. Механизм его действия недостаточно изучен. Известно, что он угнетает фосфодиэстеразу и значительно повышает содержание в тромбоцитах цАМФ. Кроме того, он потенцирует действие аденозина, который тормозит агрегацию тромбоцитов и обладает сосудорасширяющим эффектом. Последнее связано с тем, что дипиридамол угнетает захват и метаболизм аденозина эритроцитами и эндотелиальными клетками. Кроме того, он потенцирует действие простациклина. Из побочных эффектов чаще всего возникают головная боль, диспепсические нарушения, кожная сыпь. Обычно дипиридамол применяют в сочетании с антикоагулянтами непрямого действия или с кислотой ацетилсалициловой.

Препарат антуран (сульфинпиразон) является противоподагрическим средством (см. главу 25). Наряду с этим он подавляет адгезию тромбоцитов[1] и обладает антиагрегантной активностью. Возможно, последнее связано с угнетением циклооксигеназы и(или) действием на мембрану тромбоцитов, а также снижением высвобождения АДФ и серотонина, способствующих агрегации тромбоцитов. Эффективность препарата небольшая.

19.1.2. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ (АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

Антикоагулянты могут влиять на разные этапы свертывания крови. По направленности действия они относятся к 2 основным группам.

1. Антикоагулянты прямого действия (вещества, влияющие на факторы свертывания непосредственно в крови)

Гепарин Фраксипарин Эноксапарин Лепирудин

2. Антикоагулянты непрямого действия (вещества, угнетающие синтез факторов свертывания крови – протромбина и др. – в печени)

Неодикумарин Синкумар Варфарин Фенилин

Направленность их действия отражена на схеме 19.1.

К антикоагулянтам прямого действия относится гепарин – естественное противосвертывающее вещество, образующееся в организме тучными клетками. Особенно большие количества гепарина содержатся в печени и легких[2]. По химическому строению является мукополисахаридом. Его молекулярная масса равна 15 000–20 000. Содержит в своей молекуле остатки серной кислоты, в связи с чем обладает выраженной кислотностью. В растворе несет на себе сильный отрицательный заряд, который способствует взаимодействию гепарина с белками, участвующими в свертывании крови.

---

[1] Для уменьшения адгезии тромбоцитов можно использовать декстран.

[2] Лекарственный препарат гепарина получают в основном из легких и кишечника убойного скота.

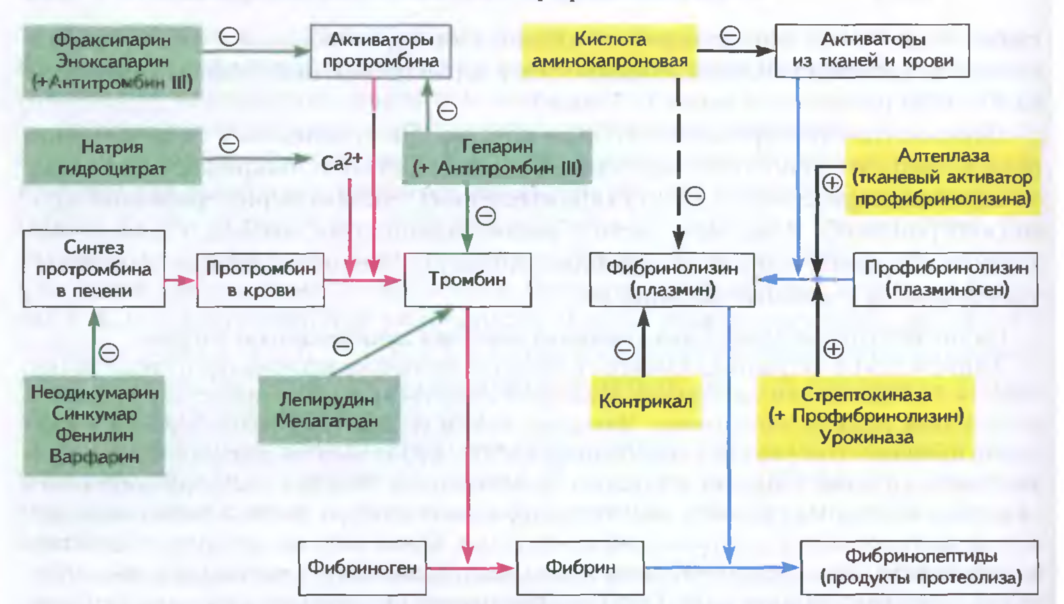


Схема 19.1. Направленность действия веществ, влияющих на свертываемость крови и процесс фибринолиза.
Минус – угнетающее действие, плюс – стимулирующее.

Гепарин расценивается как кофактор антитромбина III. В плазме крови он активирует последний (и, очевидно, антитромбин II), ускоряя его противосвертывающее действие. При этом нейтрализуется ряд факторов, активирующих свертывание крови (XIIa, калликреин, XIa, Xa, XIIIa). Нарушается переход протромбина в тромбин. Кроме того, ингибируется тромбин (IIa).

Поскольку гепарин относится к антикоагулянтам прямого действия, он активен не только в условиях целостного организма, но и *in vitro.* В больших дозах гепарин тормозит агрегацию тромбоцитов.

Гепарин эффективен при парентеральном введении. Наиболее часто его применяют внутривенно. Действие наступает быстро (при внутривенном введении сразу же после инъекции) и в зависимости от дозы продолжается от 2 до 6 ч. Гепарин инактивируется в печени ферментом гепариназой.

Гепарин выпускают также для наружного применения при флебитах, тромбофлебитах, варикозных язвах конечностей, подкожных гематомах. Один из таких препаратов называется лиотон 1000 (гепарин натрий в виде геля).

Помимо основного противосвертывающего действия, у гепарина отмечена способность понижать содержание в крови липидов. Считается, что это происходит за счет высвобождения из тканей липопротеинлипазы. Последняя гидролизует сорбированные на эндотелии триглицериды липопротеинов с высвобождением свободных жирных кислот, которые поступают в ткани.

Дозируют гепарин в единицах действия – ЕД (1 мг = 130 ЕД). Об эффективности препарата судят по свертываемости крови.

Создана новая группа антикоагулянтов – *низкомолекулярные гепарины* – фраксипарин (надропарин кальций) и др. Они обладают выраженной антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Снижение свертываемости крови под влиянием низкомолекулярных гепаринов связано с тем, что они усиливают угнетающее действие антитромбина III на фактор Xa. Последний необходим для перехода протромбина в тромбин. В отличие от гепарина его низкомолекулярные

аналоги не оказывают ингибирующего влияния на тромбин. В связи с тем, что эти препараты мало связываются с белками плазмы, их биодоступность выше, чем у гепарина. Выводятся они из организма медленно. Действуют более продолжительно, чем гепарин. Вводят их подкожно 1–2 раза в сутки.

К этой группе препаратов относится также эноксапарин.

Антагонистом гепарина является протамина сульфат (выделен из спермы рыб). Он имеет свойства основания и несет на себе положительный заряд. Взаимодействуя с гепарином, инактивирует его, приводя к образованию нерастворимого комплекса. Вводят протамина сульфат внутривенно; 1 мг его нейтрализует 100 ЕД гепарина. Протамина сульфат является антагонистом и низкомолекулярных гепаринов.

Представляет интерес гирудин, продуцируемый медицинскими пиявками. Он состоит из 65 аминокислот. Создано рекомбинантное производное, применяемое в качестве активного антикоагулянта прямого действия, – лепирудин (рефлудан). Гирудин инактивирует тромбин; эффект его не зависит от антитромбина III. Вводят препарат внутривенно. Действует коротко. $t_{1/2}$~1,3 ч. При патологии почек может накапливаться в организме и вызывать кровотечение. Антагонистов нет.

За последние годы большое внимание было уделено синтезу прямых ингибиторов тромбина. Было получено производное гирудина – бивалирудин. К числу более простых по химической структуре соединений с низкой молекулярной массой относится мелагатран и пролекарство ксимелагатран, из которого в организме образуется мелагатран (см. табл. 19.1). Оба препарата являются прямыми обратимыми избирательными ингибиторами тромбина. Они препятствуют образованию и действию тромбина. Эти препараты эффективно ингибируют как тромбин плазмы, так и тромбин связанный с фибрином. Продолжительность действия – 3–5 ч. Имеют значительную терапевтическую широту. Легко дозируются и не требуют мониторирования свертываемости крови. Мелагатран вводят подкожно, так как его биодоступность при введении внутрь низкая (~5%). Для энтерального введения используют более липофильное пролекарство ксимелагатран (биодоступность ~20%). Препараты мало взаимодействуют с другими веществами. Рекомендованы для лечения артериальных и венозных тромбозов. Препараты проходят широкие клинические исследования.

К антикоагулянтам прямого действия может быть отнесен и натрия гидроцитрат. Механизм его противосвертывающего действия заключается в связывании ионов кальция (образуется кальция цитрат), необходимых для превращения протромбина в тромбин. Используется натрия гидроцитрат (4–5%) для стабилизации крови при консервации.

Антикоагулянты непрямого действия включают 2 химические группы веществ:
а) производные 4-оксикумарина – неодикумарин, синкумар, варфарин;
б) производное индандиона – фенилин.

Производные 4-оксикумарина и индандиона условно обозначают антагонистами витамина K_1. Принцип их действия заключается в том, что они ингибируют редуктазу эпоксида витамина K и препятствуют восстановлению K_1-эпоксида в активную форму витамина K, что блокирует синтез факторов II, VII, IX, X (см. рис. 19.3). Таким образом, они угнетают в печени зависимый от витамина K синтез протромбина, а также проконвертина и ряда других факторов (содержание этих факторов в крови понижается). В отличие от гепарина антикоагулянты непрямого действия эффективны только в условиях целостного организма; *in vitro*

Таблица 19.1. Сравнительная оценка ряда антикоагулянтов

Характеристики	Непрямые ингибиторы тромбина и его образования			Прямой ингибитор тромбина – мелагатран
	гепарины		антагонист витамина К варфарин	
	гепарин	низкомолекулярные гепарины		
Активация факторов крови, ингибирующих тромбин (антитромбинов)	+	–	–	–
Ингибирование факторов крови, активирующих образование тромбина (активаторов протромбина)	+	+	–	–
Ингибирование в печени биосинтеза протромбина и других факторов, необходимых для образования тромбина	–	–	+	–
Прямое ингибирование тромбина	–*	–	–	+
Взаимодействие с тромбином, связанным с фибрином	–	–		+
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	+	+	Выраженное[1]	±
Взаимодействие с компонентами пищи			Выраженное	–[2]
Связывание с белками плазмы крови	Выраженное	±	~99%	±
Необходимость мониторирования свертываемости крови/протромбинового времени	+	+	+	–
Широта терапевтического действия	Небольшая	Небольшая	Небольшая	Значительная

[1] Ингибирует Р-450.

[2] Имеется ввиду ксимелагатран, вводимый внутрь.

* Гепарин ингибирует тромбин только опосредованно, активируя антитромбин III.

они не влияют на свертываемость крови. Большим преимуществом данной группы антикоагулянтов является их активность при энтеральном применении (табл. 19.2). Все препараты характеризуются значительным латентным периодом и постепенным нарастанием эффекта. Так, максимальное снижение свертываемости крови при их назначении развивается через 1–2 дня и позже, общая продолжительность действия до 2–4 дней. Все эти вещества кумулируют.

Эффективность непрямых антикоагулянтов контролируется по протромбиновому времени. Кроме того, проводятся анализы мочи; появление гематурии является одним из признаков передозировки препаратов.

Побочные эффекты 4-оксикумаринов и производных индандиона сходны. Чаще всего это кровотечения, кровоизлияния, диспепсические расстройства, угнетение функции печени, аллергические реакции.

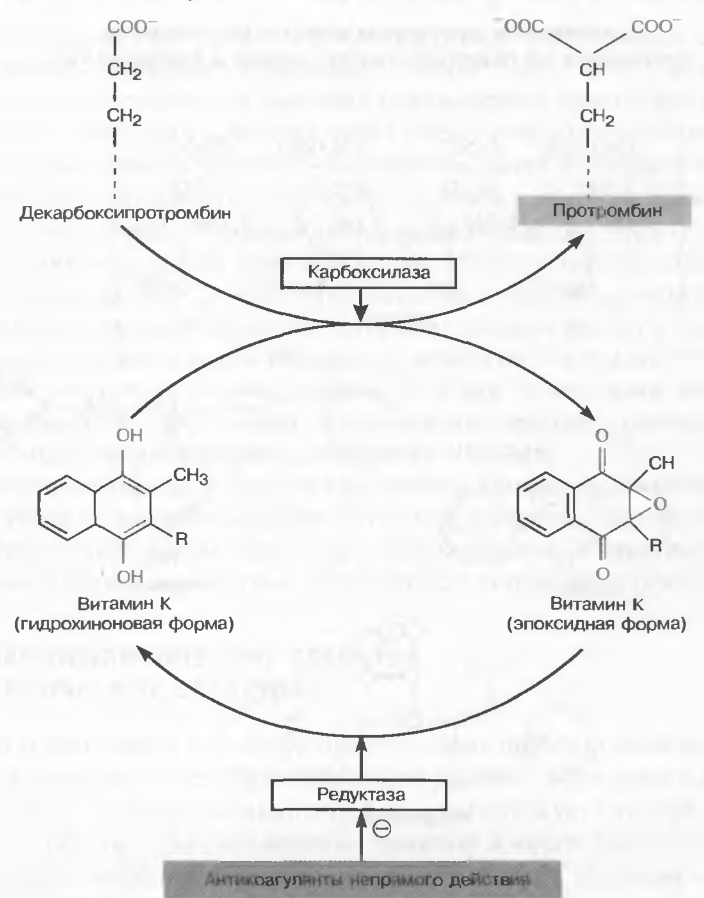


Рис. 19.3. Локализация действия антикоагулянтов непрямого действия. Минус – ингибирующее влияние.

Таблица 19.2. Сравнительная характеристика антикоагулянтов прямого и непрямого действия

Препараты	Локализация действия	Механизм действия	Путь введения	Скорость развития эффекта	Продолжительность действия	Длительность применения	Антагонисты
Антикоагулянты прямого действия (гепарины)	Кровь	Нарушение превращения протромбина в тромбин в *крови*[1]	Парентеральный	Быстрая (секунды[2], минуты)	Часы	Часы, дни	Протамина сульфат
Антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин, варфарин и др.)	Печень	Нарушение биосинтеза факторов свертывания (в частности, протромбина) в *печени*	Энтеральный	Медленная (часы)	Дни	Недели	Фитоменадион (витамин K_1)

[1] Естественный гепарин приводит также к инактивации тромбина.

[2] При внутривенном введении.

Химические структуры некоторых веществ, влияющих на свертываемость крови и фибринолиз

Антикоагулянты

$CH_2OSO_3^-$ COO^- $CH_2OSO_3^-$ COO^-

OH OH OH OH

$NHSO_3^-$ OH $NHSO_3^-$ OSO_3^-

n

Гепарин

OH CH_2COCH_3 CH O O

Варфарин

OH CH CH_2 C O CH_3 O O NO_2

Синкумар

OC_2H_5 OH C=O OH CH O O O O

Неодикумарин

O O

Фенилин

Антифибринолитическое средство

$H_2N—(CH_2)_5—COOH$

Кислота аминокапроновая

Примечание. Структуры гемостатиков — витамина K_1 и викасола — см. в главе 21.

Один из наиболее широко применяемых антикоагулянтов непрямого действия – варфарин. Вводится в основном внутрь, хотя имеются препараты и для внутривенных инъекций.

Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность около 100%. Для достижения максимального эффекта требуется около 4 сут. До 97% препарата связывается с белками плазмы крови. Бóльшая часть метаболизируется в печени. Антикоагулянтной активностью метаболиты практически не обладают.

Выводятся варфарин и метаболиты преимущественно почками (~ 92%). Восстановление свертываемости крови после прекращения введения препарата происходит примерно через 4 дня.

Серьезный побочный эффект – кровотечения, возникающие на фоне имеющейся патологии либо при передозировке препарата. Локализация кровотечений

весьма разнообразна (желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система, ЦНС и др.). Возможны нарушения функции печени, диспепсические расстройства, лейкопения, аллергические реакции, редко некроз кожи и др. Следует также иметь в виду, что варфарин проходит через плаценту и обладает тератогенностью.

Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является витамин K_1.

Применяют антикоагулянты для профилактики и лечения тромбозов и эмболий (при тромбофлебите, тромбоэмболии, инфаркте миокарда, стенокардии, ревматических пороках сердца). Если нужно быстро понизить свертываемость крови, вводят гепарины. Для более длительного лечения целесообразно назначать антикоагулянты непрямого действия. Нередко сначала вводят гепарины и одновременно дают антикоагулянты непрямого действия. Учитывая, что у последних значительный латентный период, первые 2–4 дня продолжают вводить гепарины, затем их инъекции прекращают и дальнейшее лечение проводят только с помощью антикоагулянтов непрямого действия.

Противосвертывающие вещества противопоказаны при гематурии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, мочекаменной болезни с тенденцией к гематурии, при беременности. Антикоагулянты непрямого действия следует назначать с осторожностью при патологии печени.

19.1.3. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Большой практический интерес представляют фибринолитические средства, способные растворять уже образовавшиеся тромбы. Принцип их действия заключается в том, что они активируют физиологическую систему фибринолиза. Применяются обычно для растворения тромбов в коронарных сосудах при инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, тромбозе глубоких вен, остро возникающих тромбах в артериях разной локализации.

Одним из широко применяемых фибринолитических средств является соединение белковой структуры стрептокиназа (стрептаза, стрептолиаза). Ее продуцируют β-гемолитические стрептококки группы С. Сама стрептокиназа протеолитической активностью не обладает. Она взаимодействует с профибринолизином; образующийся комплекс приобретает протеолитическую активность и стимулирует переход профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) как в тромбе, так и в плазме крови (см. схему 19.1). Фибринолизин, будучи протеолитическим ферментом, растворяет фибрин. Следовательно, стрептокиназа является фибринолитиком непрямого действия. $t_{1/2} \approx 80$ мин, однако эффект сохраняется несколько часов.

Стрептокиназа эффективна при свежих тромбах (примерно до 3 сут). Чем раньше начато лечение, тем благоприятнее результат. Так, при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных артерий, лучший результат дает применение препарата в первые 1–3 ч. Венозные тромбы лизируются лучше, чем артериальные. Особенно хорошо рассасываются тромбы, содержащие большие количества профибринолизина.

Дозируют стрептокиназу в единицах действия (ЕД), вводят обычно внутривенно (капельно). Побочные эффекты: кровотечения, гипотензия, пирогенная[1] и аллергические реакции.

---

[1] Повышение температуры тела. От греч. *pyr* — огонь, *genos* — род.

С учетом принципа действия стрептокиназы был создан препарат **анистреплаза** (эминаза) – нековалентный комплекс стрептокиназы с модифицированным профибринолизином (лизин-профибринолизином). Является пролекарством; в организме происходит его деацетилирование, что сопровождается активацией содержащегося в препарате профибринолизина. При этом стимулируется переход профибринолизина в фибринолизин. $t_{1/2}$ по фибринолитической активности равно 70–120 мин. Вводят препарат внутривенно; дозируется в ЕД. Может вызывать кровотечения, аллергические реакции и преходящую гипотензию.

Эффективным фибринолитиком прямого действия является **урокиназа** – фермент, образующийся в почках. По направленности действия аналогична стрептокиназе, но редко вызывает аллергические реакции. Лихорадка возникает у 2–3% больных. $t_{1/2}$ = 15–20 мин. Раньше урокиназу выделяли из мочи. В настоящее время препарат производят методом генной инженерии или получают из культуры эмбриональных клеток почек человека.

В результате превращения циркулирующего в крови профибринолизина в фибринолизин урокиназа, как и стрептокиназа, может вызвать системный фибринолиз. Последний обусловлен тем, что фибринолизин является неизбирательно действующей протеазой, способной метаболизировать многие белковые соединения, находящиеся в плазме крови. Это приводит к снижению в плазме уровня фибриногена, α_2-антифибринолизина, ряда факторов свертывания крови (V, VIII). Естественно, что при этом содержание в крови продуктов распада фибрина и фибриногена нарастает.

Системный фибринолиз является причиной кровотечений при применении фибринолитиков.

Назначение фибринолитических средств требует систематического контроля фибринолитической активности крови, а также содержания в ней фибриногена и профибринолизина.

Принципиально новым типом фибринолитиков является **тканевый активатор профибринолизина**[1]. Соответствующий препарат под названием **алтеплаза** (актилизе) получают методом генной инженерии. Его действие направлено преимущественно на профибринолизин, связанный с фибрином тромба, и поэтому образование фибринолизина и его действие в основном ограничиваются тромбом (схема 19.2, рис. 19.4). При этом системную активацию профибринолизина препарат вызывает в значительно меньшей степени, чем стрептокиназа и урокиназа. Тканевый активатор профибринолизина обладает высокой терапевтической эффективностью и при своевременном применении способствует река-

---

[1] Тканевый активатор профибринолизина (ТАП, t-PA) является серинпротеазой. Образуется он в основном в клетках эндотелия, откуда высвобождается в циркулирующую кровь. В плазме крови находится недолго ($t_{1/2}$ = 5–8 мин), так как очень быстро инактивируется специальным ингибитором (ингибитор активатора профибринолизина – ИАП-1, PAI-1). Если образуется тромб, значительная часть тканевого активатора связывается с фибрином и становится неуязвимой для действия ингибитора. Здесь и происходит активация профибринолизина (который также связывается с фибрином) с образованием фибринолизина. Следует отметить, что скорость активации тканевого профибринолизина во много раз выше, чем профибринолизина, циркулирующего в крови. Поэтому образование фибринолизина в основном и происходит в тромбе. Циркулирующий в крови фибринолизин в обычных условиях быстро ингибируется α_2-антиплазмином. Фибринолизин, связанный с фибрином (образованный в результате активации профибринолизина, локализованного в тромбе), не ингибируется α_2-антиплазмином и поэтому вызывает тромболитический эффект (рис. 19.4).

Плазма крови
Тромб
Профибринолизин (плазминоген)
Профибринолизин (плазминоген)
Фибрин
Стрептокиназа + профибринолизин
Активаторы
Урокиназа
Тканевый активатор профибринолизина
Фибринолизин (плазмин)
Фибринолизин (плазмин)
Продукты распада[1]
Фибриноген[2]
Фибрин
Продукты распада

Схема 19.2. Механизм действия фибринолитических средств.
[1] Продукты распада фибриногена снижают свертываемость крови.
[2] Снижение уровня фибриногена ведет к угнетению агрегации тромбоцитов.
Плюс – стимулирующее действие.

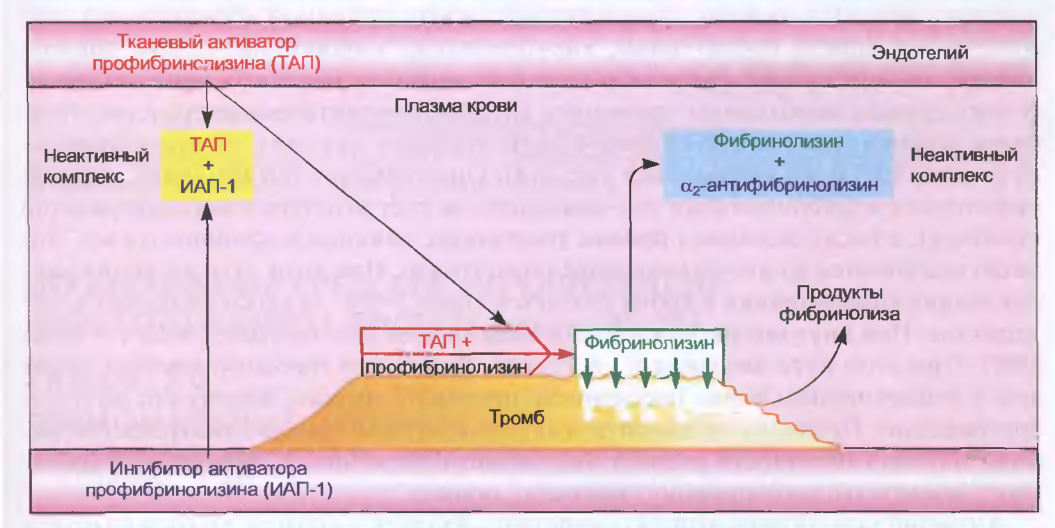


Рис. 19.4. Принцип действия тканевого активатора профибринолизина.

нализации тромбированных сосудов. $t_{1/2} \approx 5$ мин. Вводят препарат внутривенно, дозируют в ЕД. Антигенностью не обладает[1].

Поиски новых фибринолитических средств продолжаются. Так, получены стафилокиназа (из *Staphylococcus aureus*) и ее рекомбинантные варианты, обладающие высокой специфичностью к фибрину. Создано рекомбинантное производное естественного тканевого активатора профибринолизина тенектеплаза — более стойкое соединение ($t_{1/2}$ циркуляции в крови ~ 20 мин), а также более спе-

[1] Стоимость анистреплазы, урокиназы и алтеплазы очень высокая.

цифичное к фибрину. Из яда особого вида змеи выделена алфимепраза, которая в отличие от всех приведенных выше препаратов оказывает прямое фибринолитическое действие.

19.2. СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОСТАНОВКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ГЕМОСТАТИКИ)

19.2.1. СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Средства этой группы применяют для остановки кровотечений местно или путем резорбтивного действия.

Местно для остановки кровотечений используют тромбин (препарат естественного тромбина), губки гемостатические.

К препаратам резорбтивного действия относятся витамины K_1, K_3 и синтетический заменитель витамина K_3 викасол. Указанные витамины необходимы для синтеза в печени протромбина и ряда других факторов свертывания крови. Назначают препараты при гипопротромбинемии.

Для гемостатического действия используют также желатин, фибриноген и др.

19.2.2. АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

При определенных состояниях активность системы фибринолиза повышается в значительной степени, что может стать причиной кровотечений. Это отмечается иногда после травм, хирургических вмешательств, при циррозе печени, передозировке фибринолитических веществ, маточных кровотечениях. В этих случаях необходимо применять антифибринолитические средства. Наиболее широко используют синтетический препарат кислоту аминокапроновую (эпсилон-аминокапроновая кислота). Она тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин (по-видимому, за счет угнетения активатора этого процесса), а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. При этом пути введения максимальная концентрация в крови создается через 2–3 ч. За сутки выделяется 60% вещества. При внутривенном введении элиминация идет быстрее (за 12 ч – более 80%). При этом пути введения $t_{1/2} \approx 77$ мин. Выводится почками, главным образом в неизмененном виде. Токсичность препарата низкая. Вводят его внутрь и внутривенно. Применение кислоты аминокапроновой требует контроля фибринолитической активности крови и содержания фибриногена. Возможны и побочные эффекты (головокружение, тошнота, диарея).

Антифибринолитической активностью обладает кислота транексамовая (циклокапрон). Она угнетает активацию профибринолизина. Эффективнее кислоты аминокапроновой и действует более продолжительно. Вводят энтерально и внутривенно. При введении внутрь биодоступность соответствует 30–50%. Незначительно связывается с белками плазмы (около 3%). При внутривенном введении $t_{1/2} \approx 2$ ч. Выводится почками.

Аналогичными с кислотой аминокапроновой механизмом действия и свойствами обладает препарат амбен (памба).

К средствам, угнетающим фибринолиз, относится также контрикал. Он ингибирует непосредственно фибринолизин, как и ряд других протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, калликреин).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Антиагрегантные средства		
Кислота ацетилсалициловая — *Acidum acetylsalicylicum*	Внутрь 0,25 г	Таблетки по 0,75; 0,1; 0,25; 0,325 и 0,5 г
Клопидогрел — *Clopidogrel*	Внутрь 0,075 г	Таблетки по 0,075 г
Антикоагулянты		
Гепарин — *Heparinum*	Внутривенно, внутримышечно и подкожно 5000–20 000 ЕД	Флаконы по 5 мл (1 мл – 5000; 10 000 и 20 000 ЕД)
Неодикума́рин — *Neodicumarinum*	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки по 0,05 и 0,1 г
Синкумар — *Syncumar*	Внутрь 0,001–0,006 г	Таблетки по 0,002 и 0,004 г
Варфарин — *Warfarin*	Внутрь 0,001–0,01 г	Таблетки по 0,001 и 0,01 г
Фенилин — *Phenylinum*	Внутрь 0,03 г	Порошок; таблетки по 0,03 г
Фибринолитические средства		
Стрептокиназа — *Streptokinase*	Внутривенно (капельно) 250 000–500 000 ЕД	Ампулы по 250 000 и 500 000 ЕД (растворяют перед употреблением)
Алтеплаза — *Alteplase*	Внутривенно 0,1 г в течение 2 ч путем инфузии; 0,01 г одномоментно	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора — 0,05 г
Средства, способствующие свертыванию крови		
Тромбин — *Thrombinum*	Растворы используют местно	Ампулы и флаконы, содержащие не менее 125 ЕД препарата (растворяют перед употреблением)
Антифибринолитические средства		
Кислота аминокапроновая — *Acidum aminocapronicum*	Внутрь 2–3 г; внутривенно 100 мл 5% раствора (капельно)	Порошок; флаконы по 100 мл 5% раствора

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ (главы 20–25)

Глава 20
ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гормоны[1] — это биологически активные вещества, вырабатываемые эндокринными железами и специальными группами клеток в различных тканях[2]. Они играют важнейшую роль в гуморальной регуляции разнообразных функций организма. Кроме того, отдельные гормоны являются нейромодуляторами.

---

[1] От греч. *hormao* — возбуждаю.

[2] *Гормонами* называют биологически активные вещества, которые секретируются эндокринными клетками непосредственно в кровь. Они действуют на ткани и органы, удаленные от эндокринных желез. Кроме того, выделяют так называемую *паракринную секрецию*. В этом случае клетки продуцируют так называемые *локальные гормоны* (или аутокоиды), воздействующие на близлежащие клетки (например, гистамин, выделяемый тучными клетками). Предложен также термин *«аутокринная секреция»*, при которой продуцируются активные вещества, воздействующие на ту же клетку, где осуществляется их биосинтез (это типично для многих цитокинов). Однако такое подразделение не является абсолютным. Нередко вещества относятся не только к одной группе (например, NO может вызывать как аутокринный, так и паракринный эффект).

Значение гормонов особенно наглядно проявляется при гипофункции той или иной эндокринной железы. Например, при недостаточности островкового аппарата поджелудочной железы развивается сахарный диабет, при недостаточности паращитовидных желез – гипокальциемия, сопровождающаяся судорогами, при недостаточности антидиуретического гормона задней доли гипофиза – несахарный диабет. Вместе с тем известны заболевания, связанные с повышенной продукцией гормонов. Так, при гиперфункции щитовидной железы развивается гипертиреоз (базедова болезнь), при образовании избыточных количеств соматотропного гормона передней доли гипофиза – гигантизм, акромегалия.

При недостаточности желез внутренней секреции обычно назначают гормональные препараты. В данном случае требуется так называемая *заместительная терапия*, при которой длительность применения этих препаратов определяется продолжительностью гипофункции соответствующей железы. Кроме того, используют средства, стимулирующие выработку гормонов.

Получают гормональные препараты синтетическим путем, а также из органов и мочи животных (в последнем случае активность ряда препаратов определяется путем биологической стандартизации и выражается в единицах действия – ЕД). В настоящее время для получения гормонов широко используется метод генной инженерии. Кроме того, синтезировано значительное число производных естественных гормонов и их синтетических заменителей, отличающихся по строению от естественных гормонов.

Получены и антагонисты ряда гормонов, блокирующие действие последних на уровне соответствующих рецепторов (например, антагонисты половых гормонов).

По химическому строению гормональные препараты относятся к следующим группам:

1) вещества белкового и пептидного строения – препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин;

2) производные аминокислот – препараты гормонов щитовидной железы, препараты гормонов эпифиза;

3) стероидные соединения – препараты гормонов коры надпочечников и половых желез.

При гиперфункции эндокринных желез используют антагонисты гормонов, блокирующие соответствующие рецепторы или ингибирующие синтез гормонов.

Первичное действие гормонов локализуется на уровне цитоплазматических мембран или внутриклеточно. Одни гормоны (из группы белков и пептидов) взаимодействуют со специфическими рецепторами, расположенными на наружной поверхности клеточных мембран. Многие из этих рецепторов связаны с аденилатциклазой, изменение активности которой в значительной степени определяет содержание внутри клетки цАМФ. Чаще всего гормоны стимулируют аденилатциклазу и повышают содержание цАМФ. Содержание цАМФ можно повысить также за счет угнетения фосфодиэстеразы. Однако из гормонов так действует лишь трийодтиронин, да и то в очень высоких концентрациях. В свою очередь цАМФ активирует протеинкиназы, что влияет на течение различных интрацеллюлярных процессов (рис. 20.1). Таким путем действуют кортикотропин, тиротропин, гонадотропные гормоны гипофиза, меланоцитстимулирующие гормоны, паратгормон, кальцитонин, глюкагон.

Гормоны могут влиять на захват, высвобождение и внутриклеточное распределение ионов кальция, который также может выступать в качестве «посредника»

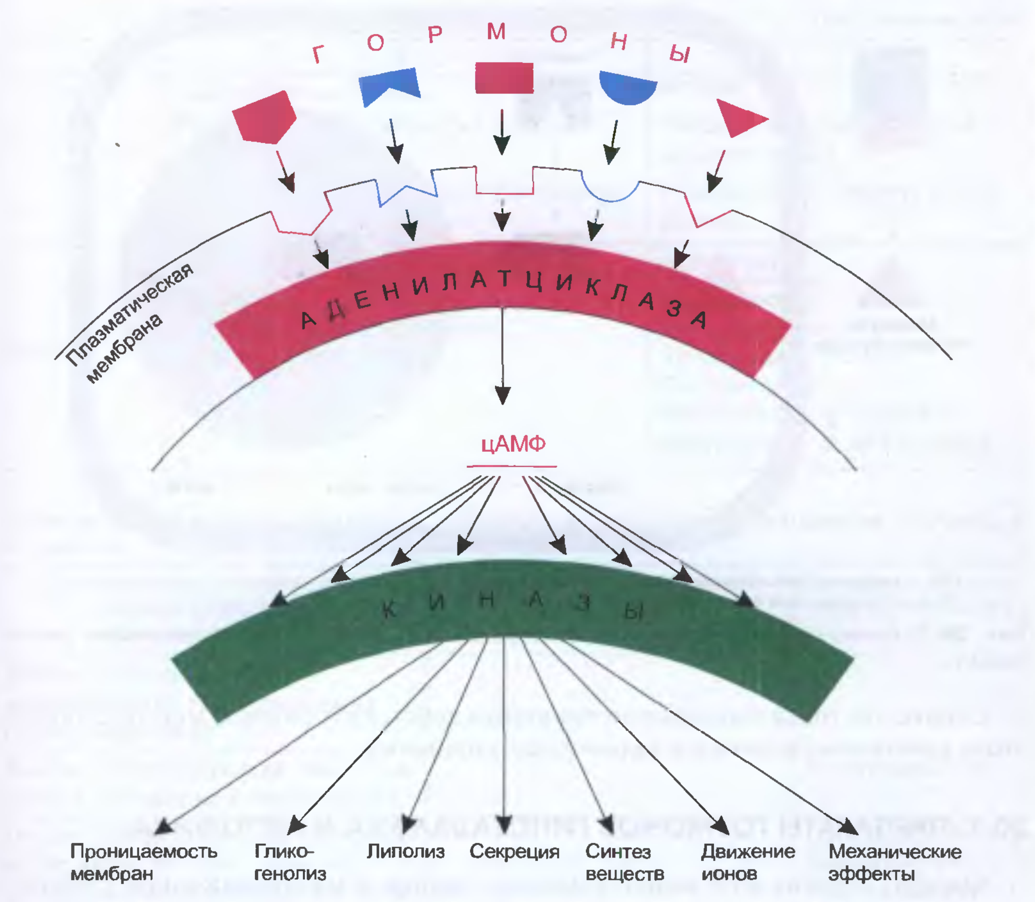


Рис. 20.1. Схема взаимодействия некоторых гормонов с рецепторами клеточных мембран [по Боумену и Рэнду (1980) в некоторой модификации].
Примечание. Для упрощения G-белки не указаны (см. рис. 3.2).

между рецепторами мембран и внутриклеточными процессами. Кроме того, установлены определенные взаимоотношения между цАМФ и кинетикой ионов кальция.

Некоторые гормоны (белки и пептиды) действуют на мембранные рецепторы, не связанные с аденилатциклазой (гормон роста, лактотропный гормон). Вопрос о «посреднике» в данном случае остается открытым. Отдельные гормоны могут влиять на фосфатидилинозитольный цикл, повышая продукцию инозитолтрифосфата и диацилглицерола (например, гормон гипоталамуса, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов; вазопрессин).

Влияние гормонов на мембраны клеток может также проявляться в том, что они изменяют их проницаемость для других эндогенных веществ (например, инсулин способствует вхождению глюкозы внутрь клетки).

Ряд гормонов, проникающих через мембрану клеток, действуют внутриклеточно (например, стероиды, гормоны щитовидной железы). Стероиды образуют комплекс с цитоплазматическими рецепторами и затем транспортируются в ядро клетки, где и проявляется их основной эффект (рис. 20.2). В ядре клетки они активируют ДНК, а также иРНК, что приводит к индукции синтеза белка.

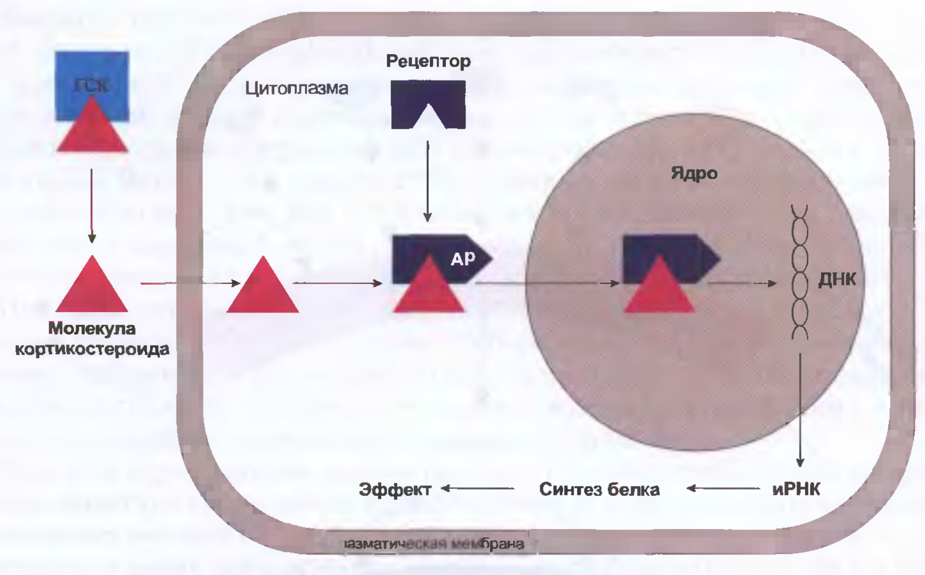


Рис. 20.2. Схема взаимодействия кортикостероидных гормонов с внутриклеточными рецепторами.

Однако это только возможные принципы действия гормонов, многие стороны этого действия нуждаются в дальнейшем уточнении.

20.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА

Гипофиз состоит из 3 долей: передней, задней и маловыраженной средней. Передняя и средняя доли содержат железистые клетки и объединяются под названием «аденогипофиз». Передняя доля продуцирует адренокортикотропный, соматотропный, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лактотропный гормоны (табл. 20.1). Их образование и освобождение регулируются специальными стимулирующими рилизинг[1]-гормонами и угнетающими гормонами (факторами) гипоталамуса (табл. 20.2). Средняя доля у некоторых млекопитающих секретирует меланоцитстимулирующие гормоны (α, β, γ) и также находится под контролем гипоталамуса.

Таблица 20.1. Гормоны передней и задней долей гипофиза, их препараты и заменители

Доля гипофиза	Гормон	Препараты гормонов гипофиза и их заменители
1	2	3
Передняя	Адренокортикотропный гормон (АКТГ; кортикотропин)	Кортикотропин Козинтропин
	Соматотропный гормон (гормон роста; соматотропин)	Гормон роста (соматотропин) Соматрем
	Тиреотропный гормон (тиротропин)	Тиротропин
	Лактотропный гормон (пролактин, лактотропин, маммотропин)	Лактин

[1] Англ. *to release* – освобождать.

Продолжение табл.

1	2	3
	Гонадотропные гормоны Фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин) Лютеинизирующий гормон (лютропин)	Гонадотропин менопаузный (менотропины) Гонадотропин хорионический (пролан)
Задняя	Окситоцин Вазопрессин (антидиуретический гормон)	Окситоцин Вазопрессин Десмопрессин Липрессин Фелипрессин Питуитрин } содержат Адиурекрин } оба гормона

Таблица 20.2. Гормоны гипоталамуса, регулирующие высвобождение гормонов гипофиза, и их препараты

Стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза (рилизинг-гормоны)[1]	Угнетающие высвобождение гормонов гипофиза (ингибирующие гормоны)	Препараты гормонов и их синтетических аналогов
Гормон, стимулирующий высвобождение кортикотропина (кортиколиберин)		
Гормон, стимулирующий высвобождение тиротропина (тиролиберин)		Рифатироин (+)
Гормон, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов – фолликулостимулирующего и лютеинизирующего (гонадорелин)		Гонадорелин (+/–)[2] Леупролид (+/–)[2] Нафарелин (+/–)[2]
Гормон, стимулирующий высвобождение соматотропина (соматолиберин)	Гормон, угнетающий высвобождение соматотропина (соматостатин)	Соматостатин (–) Октреотид (–) Серморелин (+)
Гормон, стимулирующий высвобождение пролактина (пролактолиберин)	Гормон, угнетающий высвобождение пролактина (пролактостатин)	
Гормон, стимулирующий высвобождение меланоцитстимулирующих гормонов (меланолиберин)	Гормон, угнетающий высвобождение меланоцитстимулирующих гормонов (меланостатин)	

[1] Очевидно, изменяется и биосинтез гормонов.

[2] В зависимости от динамики концентраций в плазме крови может оказывать стимулирующее или угнетающее действие.

Примечание. Плюс – стимулирующее действие, минус – угнетающее.

Основные влияния гипоталамо-гипофизарных гормонов на другие эндокринные железы, органы и ткани представлены на схеме 20.1.

Синтез и выделение гормонов гипоталамуса и аденогипофиза регулируются по принципу обратной связи. Проявляется это в том, что активность центров гипоталамуса и гипофиза зависит от концентрации циркулирующих в крови гормонов. Снижение содержания гормонов в крови стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, а повышение сопровождается угнетающим эффектом.

Гипоталамус	(+)	(+)	(+)		(+) (−)	(+) (−)	(+) (−)
Аденогипофиз	Адренокортикотропный гормон	Тиреотропный гормон	Лютеинизирующий гормон	Фолликулостимулирующий гормон	Соматотропный гормон	Лактотропный гормон	Меланоцитстимулирующие гормоны
Периферические эндокринные железы	Кора надпочечников (кортикостероиды)	Щитовидная железа (тироксин, трийодтиронин)	Половые железы (гестагены, эстрогены, андрогены)	Женские половые железы (эстрогены)			
Органы и ткани	Обмен веществ (углеводов, белков, жиров, водно-солевой); противовоспвлительное и иммунодепрессивное действие	Стимуляция обмена веществ; регуляция роста и развития организма	Развитие вторичных половых признвков; циклические изменения женских половых органов	Развитие вторичных половых признаков; циклические изменения женских половых органов; Семенники (сперматогенез)	Соматомедины; Растущие органы и ткани (внеболическое действие)	Молочные железы (лактация)	Пигментные клетки (сетчатка)

(+) — гормоны гипоталамуса, стимулирующив высвобождение гормонов гипофиза (рилизинг-гормоны).
(−) — гормоны гипоталамуса, угнетающие высвобождение гормонов гипофиза.

Схема 20.1. Основные влияния гипоталамо-гипофизарных гормонов на другие эндокринные железы, органы и ткани.

Задняя доля, называемая нейрогипофизом, состоит из нервных окончаний и клеток, напоминающих глию (питуициты). В ней содержатся два гормона: окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон). Эти гормоны образуются в нейросекреторных клетках, берущих начало в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса[1]. Их аксоны приходят по ножке гипофиза к его задней доле. Окончания этих аксонов вступают в тесный контакт с капиллярами нейрогипофиза, куда и высвобождаются окситоцин и вазопрессин (в нейронах оба гормона находятся в виде неактивного комплекса с белками – нейрофизином I и II). Высвобождение обоих гормонов происходит под влиянием нервных импульсов.

Гормоны гипофиза нашли применение в разных областях медицинской практики. В качестве лекарственных средств начинают использовать и некоторые гормоны гипоталамуса, регулирующие секрецию гормонов передней доли гипофиза.

Образующийся в базофильных клетках *передней доли гипофиза* АКТГ является полипептидом (состоит из 39 аминокислот). Осуществлен его синтез. N-концевая часть АКТГ 1-20 полностью сохраняет свойства целой молекулы гормона. АКТГ взаимодействует в коре надпочечников со специфическими рецепторами на внешней поверхности клеточной мембраны, стимулирует связанную с ними аденилатциклазу и повышает содержание в клетках цАМФ. В итоге это способствует превращению холестерина в кортикостероиды. АКТГ стимулирует продукцию главным образом глюкокортикоидов. В связи с этим физиологическое действие последних и АКТГ аналогично (о глюкокортикоидах см. ниже). Существенным отличием АКТГ является отсутствие при непродолжительном его применении угнетения функции коры надпочечников, что обычно происходит при использовании кортикостероидов. Однако при длительном введении АКТГ возможно «истощение» надпочечников. Препарат АКТГ кортикотропин получают из гипофизов убойного скота. Дозируют в единицах действия (ЕД). В желу-

[1] По существу окситоцин и вазопрессин являются гормонами гипоталамуса, где происходит их биосинтез.

дочно-кишечном тракте он разрушается. В связи с этим вводят кортикотропин внутримышечно и внутривенно. Продолжительность действия около 6 ч.

Препараты АКТГ назначают редко – с диагностической целью или после длительного применения глюкокортикоидов. Смысл последнего назначения АКТГ заключается в стимуляции клеток коры надпочечников и восстановлении продукции эндогенных кортикостероидов, которая угнетается глюкокортикоидами. Однако следует учитывать, что длительное введение АКТГ в виде препарата кортикотропина подавляет высвобождение гипоталамического гормона, стимулирующего в естественных условиях биосинтез и выделение АКТГ.

Возможны побочные эффекты: отеки, повышение артериального давления, катаболическое действие (преобладает распад белка), бессонница, задержка процессов регенерации и др.

Следует также иметь в виду, что кортикотропин вызывает образование антител. Поэтому в настоящее время предпочитают пользоваться его синтетическим аналогом тетракозактрином (тетракозактид, синактен-депо, козинтропин; содержит 24 аминокислоты), у которого иммуногенность выражена в небольшой степени.

Противопоказаниями к применению препаратов АКТГ являются тяжелые формы гипертонической болезни, сахарного диабета, язвенная болезнь, острый эндокардит, выраженная сердечная недостаточность.

Ацидофильные клетки передней доли гипофиза продуцируют гормон роста (соматотропин). Он представляет собой белок, включающий 191 аминокислоту. Структура и активность гормона роста человека и животных неодинаковы, т.е. гормон роста обладает видовой специфичностью.

Считают, что многие виды действия соматотропного гормона опосредуются через белковые факторы, образующиеся в печени (содержатся также в других тканях) и названные *соматомединами*. Гормон роста стимулирует рост скелета и всего организма в целом. Результатом его недостаточности является карликовый рост. При его гиперсекреции до окончания роста и созревания возникает гигантизм, после прекращения роста – акромегалия[1]. Он оказывает анаболическое действие (синтез белка преобладает над его распадом), о чем свидетельствует уменьшение выделения с мочой азотистых продуктов. Очевидно, повышается транспорт аминокислот в клетку и активируется синтез РНК. Задерживаются в организме также фосфор, кальций, натрий. В противоположность инсулину гормон роста может вызывать гипергликемию (диабетогенное действие). Активирует липолиз. В крови увеличивается содержание свободных жирных кислот. Гормон роста выделен в очищенном виде, а также получен методом генной инженерии. Основное показание к применению – карликовый рост. Вводят парентерально (в желудочно-кишечном тракте разрушается).

Синтезирован аналог гормона роста соматрем (включает дополнительный метионин).

Из гипоталамуса выделен и синтезирован гормон, угнетающий высвобождение гипофизом гормона роста, – соматостатин. Он представляет собой тетрадекапептид. Соматостатин обнаружен также в периферических тканях. Помимо подавления секреции гормона роста, он угнетает высвобождение глюкагона и многих гормонов пищеварительного тракта. Осуществлен синтез соматостатина. При терапии акромегалии он оказался малопригодным, так как действует кратковре-

---

[1] Резкое увеличение конечностей, носа, нижней челюсти. От греч. *akron* – край, конечность, *megas* – большой.

менно ($t_{1/2}$ = 3–6 мин) и не обладает необходимой избирательностью действия (угнетает также высвобождение инсулина и глюкагона). Кроме того, он неэффективен при энтеральном введении.

Выпускается синтетический аналог соматостатина октреотид (сандостатин). Он является октапептидом. Эффект его сохраняется значительно дольше, чем у соматостатина. $t_{1/2}$ ~ 100 мин. Применяется при акромегалии, при апудомах (например, при карциноидных опухолях[1]). Вводят подкожно 2–3 раза в сутки. Выпускается октреотид пролонгированного действия – сандостатин ЛАР.

Еще более длительное действие оказывает другой синтетический аналог соматостатина – ланреотид. Вводят его внутримышечно 1 раз в 10–14 дней.

При акромегалии используют также дофаминомиметик бромокриптин, который угнетает избыточную продукцию гормона роста.

Гипоталамус продуцирует гормон, стимулирующий высвобождение соматотропного гормона. Структура его неизвестна.

Тиреотропный гормон (является гликопротеидом) стимулирует секрецию гормонов щитовидной железы. Он влияет на поглощение йода щитовидной железой, йодирование тирозина и синтез гормонов этой железы, а также эндоцитоз и протеолиз тиреоглобулина. Кроме того, тиреотропный гормон повышает васкуляризацию щитовидной железы и вызывает гипертрофию и гиперплазию ее клеток. Связывается со специфическими рецепторами на плазматической мембране клеток.

Для практического применения выпускается препарат тиротропин, представляющий собой очищенный экстракт передней доли гипофиза убойного скота. Активность выражается в единицах действия – ЕД (используется биологическая стандартизация). Применяется в сочетании с препаратами гормонов щитовидной железы (см. ниже) при недостаточности щитовидной железы, а также для дифференциальной диагностики микседемы. В последнем случае по степени поглощения радиоактивного йода щитовидной железой на фоне действия тиротропина определяют, связана микседема с первичным поражением щитовидной железы или с недостаточностью гипофиза. Вводят препарат подкожно или внутримышечно.

Гипоталамический гормон, стимулирующий высвобождение тиреотропного гормона, является трипептидом. Он выделен, установлена его структура и осуществлен синтез. Соответствующий препарат, названный рифатироином (протирелин), предложено использовать с диагностической целью (для выяснения, с чем связано возникновение патологии щитовидной железы – с поражением гипоталамуса или гипофиза), а также для повышения эффективности терапии радиоактивным йодом при тиреотоксикозе и раке щитовидной железы (поглощение железой йода под влиянием протирелина повышается).

Передней долей гипофиза выделяется ряд гонадотропных гормонов. Половой специфичностью они не обладают.

Фолликулостимулирующий гормон (является гликопротеином) стимулирует в яичниках развитие фолликулов и синтез эстрогенов, а в семенниках – развитие семенных канальцев и сперматогенез. В качестве препарата с фолликулостиму-

---

[1] Данную группу опухолей относят к так называемой АПУД-системе. Эти опухоли получили название «апудомы», а их клетки – «апудоциты». Последние вырабатывают различные биологически активные вещества (амины, пептиды), играющие роль гормонов. Локализуются апудомы в различных органах и тканях (в пищеварительном тракте, ЦНС и др.). К апудомам пищеварительного тракта относятся глюкагонома, гастринома, инсулинома, випома (опухоль, продуцирующая вазоинтестинальный пептид – VIP).

лирующей активностью используют гонадотропин менопаузный (пергонал, менотропины). Выделяют его из мочи женщин, находящихся в менопаузе. Применяют гонадотропин менопаузный при выраженном недоразвитии фолликулов, недостаточности эстрогенов, а также при гипогонадизме гипоталамо-гипофизарного генеза у мужчин. Вводят внутримышечно.

Лютеинизирующий гормон (является гликопротеином) в яичниках способствует овуляции и превращению фолликулов в желтые тела, а также стимулирует образование и высвобождение прогестерона и эстрогенов. В семенниках он стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига (гландулоцитов яичка) и выработку ими мужского полового гормона (тестостерона). Оба гонадотропных гормона увеличивают образование цАМФ, что стимулирует синтез половых гормонов. В качестве лекарственного препарата применяют гонадотропин хорионический (пролан, хориогонин), продуцируемый плацентой. Получают из мочи беременных женщин. Он оказывает лютеинизирующее действие. Активность его определяется методом биологической стандартизации в единицах действия (ЕД). Женщинам препарат назначают при нарушении менструального цикла, при некоторых видах бесплодия, мужчинам – при явлениях гипогенитализма, полового инфантилизма, при крипторхизме[1].

Вводят препарат внутримышечно. При его назначении могут возникать аллергические реакции.

Из гипоталамуса был выделен и затем синтезирован *гормон, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов* (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего), – гонадорелин. Затем были синтезированы и другие агонисты (лейпролид, гистрелин, нафарелин и др.), действующие подобно гонадорелину.

Следует учитывать, что характер влияния препаратов группы гонадорелина зависит от принципа дозирования. Если их вводить прерывисто, создавая волнообразный («пульсирующий») характер кривой концентрации, аналогичный наблюдаемому в физиологических условиях, возникает стимулирующий эффект. При создании стабильной концентрации этих препаратов в крови продукция гонадотропных гормонов гипофиза подавляется. Гонадорелина гидрохлорид (декапептид) используют обычно для диагностики и лечения гипогонадизма. Леупролида ацетат (нанопептид) и аналогичные препараты используются для подавления секреции гонадотропных гормонов (создается постоянная концентрация препарата в плазме крови), например при раке предстательной железы.

Синтезирован ингибитор секреции гонадотропных гормонов гипофиза, получивший название даназол (данол). Это синтетический препарат, который относится к производным 17α-этинилтестостерона. Является частичным агонистом, связывающимся с андрогенными, гестагенными и кортикостероидными рецепторами. Снижает функцию яичников и вызывает атрофию эндометрия в матке и эктопических очагах при эндометриозе. Снижает сперматогенез. $t_{1/2}$ ~ 1,5 ч. Применяется при эндометриозе, гинекомастии, маточных кровотечениях.

Лактотропный гормон стимулирует развитие молочных желез и лактацию. Имеет белковую структуру. Состоит из 198 аминокислот. Продукция его регулируется гипоталамусом. Кроме того, имеется гормон, угнетающий высвобождение лактотропного гормона. Высказывается предположение, что он является дофамином, так как его антагонисты (например, антипсихотические средства, метоклопрамид) усиливают секрецию лактотропного гормона, а агонисты (бромокрип-

[1] Порок развития, при котором происходит задержка яичка в брюшной полости. От греч. *cryptos* – скрытый, *orchis* – яичко.

тин, леводопа) угнетают ее (рис. 20.3). Препарат лактотропного гормона лактин получают из гипофизов убойного скота. Назначают его для повышения лактации в послеродовом периоде.

Меланоцитстимулирующие гормоны, продуцируемые у человека в основном аденогипофизом, улучшают остроту зрения, адаптацию к темноте. Связано это с их стимулирующим влиянием на чувствительные клетки сетчатки. Лекарственный препарат меланоцитстимулирующих гормонов интермедин получают из гипофизов убойного скота. Применяют в офтальмологии при дегенеративных поражениях сетчатки, гемералопии[1] и ряде других патологических состояний. Дозируют в единицах действия (ЕД). Применяют чаще путем закапывания в полость конъюнктивы (иногда инъецируют субконъюнктивально или вводят методом электрофореза). Однако функция у человека меланоцитстимулирующих гормонов недостаточно ясна.

Из аденогипофиза выделен и ряд других гормонов. Большой интерес представляют *липотропные гормоны* (они мобилизуют жиры из депо, а также обладают другими эффектами). Особое внимание привлек β-липотропин, который расценивается как прекурзор пептидов с анальгетической активностью — эндорфинов и энкефалинов (см. главу 8).

Гормоны задней доли гипофиза окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон) являются пептидами. Получены синтетическим путем. Основной эффект окситоцина — его стимулирующее влияние на миометрий (см. главу 17); особенно чувствителен миометрий к окситоцину в последний период беременности и в течение нескольких дней после родов. Инактивируется в организме окситоциназой (аминопептидазой). Применяют лекарственный препарат окситоцин для стимуляции родов и остановки послеродовых кровотечений, а также для стиму-

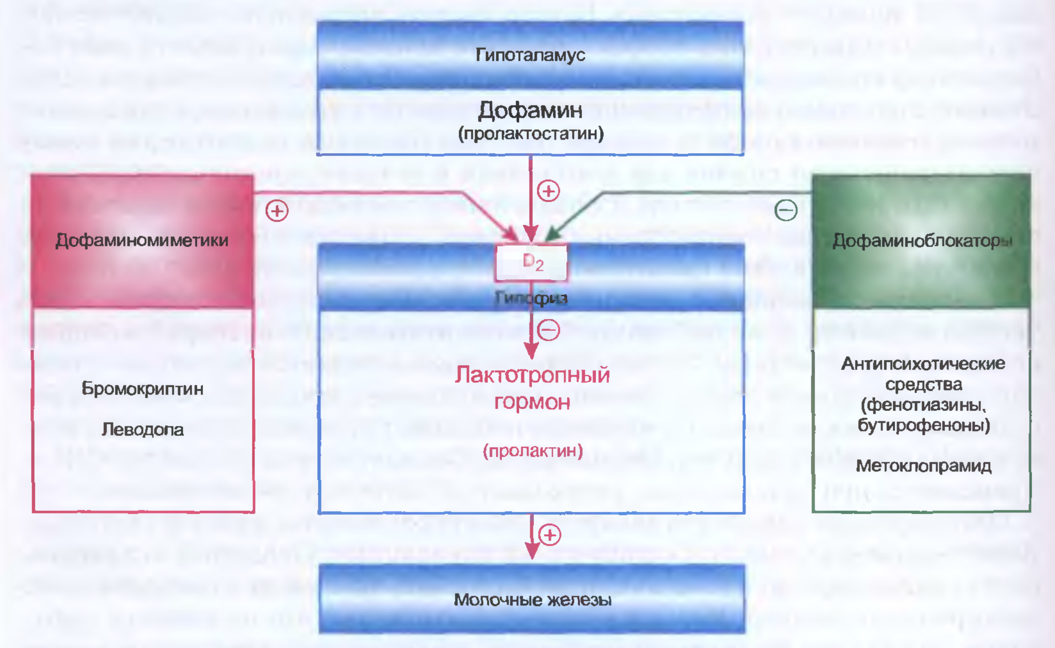


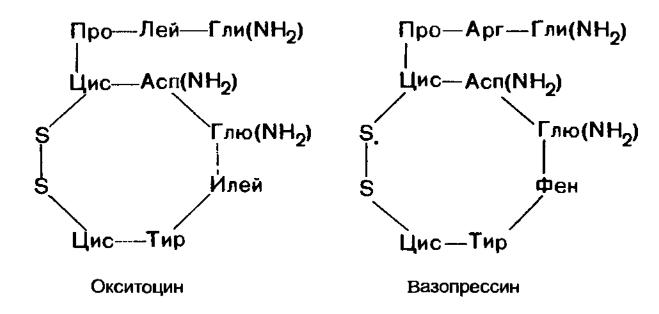
Рис. 20.3. Локализация действия средств, влияющих на продукцию лактотропного гормона. Плюс – стимулирующее действие, минус – угнетающее, D – дофаминовый рецептор.

[1] Нарушение способности видеть в сумерках («куриная слепота»). От греч. *hemera* – день, *alaos* – слепой, темный, *ops* – взгляд, глаз.

ляции лактации. Окситоцин выпускается в чистом виле (дозируют в единицах действия – ЕД, вводят внутримышечно и внутривенно), а также содержится в препарате питуитрине (водный экстракт задней доли гипофиза).

Синтетическим производным окситоцина является дезаминоокситоцин (сандопарт, демокситоцин). В отличие от окситоцина он устойчив к действию ферментов и оказывает более длительный эффект. Применяют трансбуккально.

Химические структуры гормонов задней доли гипофиза



Вазопрессин (антидиуретический гормон) взаимодействует со специфическими V-рецепторами. Они подразделяются на 2 основных подтипа: V_1 и V_2 (табл. 20.3). V_2-рецепторы сопряжены с аденилатциклазой, V_1-рецепторы – с фосфатидилинозитольным циклом (вторичные передатчики – инозитолтрифосфат и диацилглицерол). Вазопрессин обладает двумя основными свойствами: 1) регулирует реабсорбцию воды в дистальной части нефрона (см. главу 16); 2) оказывает стимулирующее влияние на гладкую мускулатуру.

Основной его эффект – влияние на обмен воды. Увеличивая проницаемость дистальных канальцев и собирательных трубок (за счет взаимодействия с V_2-рецепторами), вазопрессин способствует реабсорбции воды и, следовательно, уменьшению (нормализации) повышенного диуреза.

Влияние на гладкие мышцы, в частности, сосудов опосредуется через V_{1a}-рецепторы. Проявляется это только при использовании вазопрессина в очень больших дозах (в сотни раз превышающих необходимые для антидиуретического действия). Повышение артериального давления связано с прямым влиянием на рецепторы мышц артериол и капилляров.

Таблица 20.3. Направленность действия вазопрессина

Подтип рецепторов вазопрессина	Локализация действия	Механизм действия	Эффект
V_2	Почки (дистальная часть нефрона)	Угнетение реабсорбции H_2O	Антидиуретическое действие
V_2	Система свертывания крови	Повышение содержания в крови фактора VIII	Гемостатическое действие
V_1	Тромбоциты	Стимуляция агрегации и дегрануляции тромбоцитов	Стимуляция тромбообразования
V_{1a}	Артериальные сосуды	Повышение тонуса гладких мышц сосудов	Вазопрессорное действие
V_{1b}	Передняя доля гипофиза	Стимуляция высвобождения кортикотропина	Стимуляция высвобождения гидрокортизона

В больших дозах вазопрессин оказывает стимулирующее воздействие на гладкие мышцы кишечника и повышает сократительную активность миометрия. Небеременная матка и матка в ранние сроки беременности более чувствительны к вазопрессину, чем к окситоцину. С увеличением срока беременности наблюдаются обратные соотношения: повышается эффективность окситоцина и падает – вазопрессина.

Показано, что вазопрессин в ЦНС играет роль нейромедиатора и нейромодулятора. Способствует высвобождению из передней доли гипофиза кортикотропина (путем стимуляции V_{1b}-рецепторов).

Кроме того, вазопрессин стимулирует агрегацию тромбоцитов (влияние на V_1-рецепторы) и повышает концентрацию VIII фактора свертывания крови.

Лекарственный препарат вазопрессин действует кратковременно (30 мин–2 ч). Разрушается в организме аминопептидазами. Продукты превращения выводятся почками. Созданы производные вазопрессина с более высокой антидиуретической активностью и ничтожным вазоконстрикторным действием (десмопрессин). Получены также препараты с преимущественно вазопрессорным эффектом (фелипрессин и др.).

Основное показание к применению – несахарный диабет. С этой целью используют вазопрессин (подкожно, внутримышечно; дозируют в единицах действия – ЕД), питуитрин и адиурекрин (сухой питуитрин; вводят интраназально), а также новые препараты типа десмопрессина.

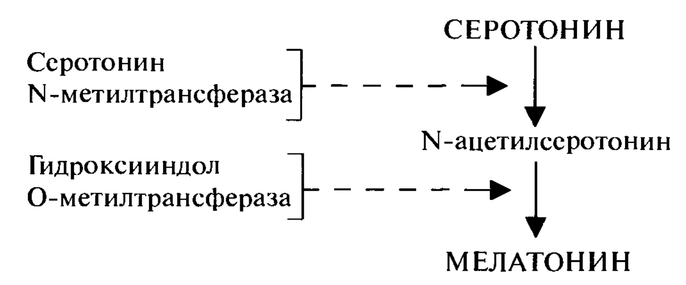
Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза[1] для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Соматотропин – *Somatotropinum*	Внутримышечно по 2–4 ЕД	Флаконы по 2 и 4 ЕД
Октреотид – *Octreotide*	Подкожно 0,0001–0,0003 г	Ампулы по 0,00005; 0,0001 и 0,0005 г; флаконы по 0,001 г
Кортикотропин – *Corticotropinum*	Внутримышечно 10–20 ЕД	Флаконы по 10; 20; 30 и 40 ЕД препарата (растворяют перед употреблением)
Тиротропин – *Thyrotropin*	Подкожно и внутримышечно 10 ЕД	Флаконы по 10 ЕД препарата (растворяют перед употреблением)
Гонадотропин менопаузный – *Gonadotropinum menopausticum*	Внутримышечно 75–150 ЕД	Флаконы по 75 ЕД препарата (растворяют перед употреблением)
Гонадотропин хорионический – *Gonadotropinum chorionicum*	Внутримышечно 500–3000 ЕД	Флаконы по 500; 1000; 1500 и 2000 ЕД препарата (растворяют перед употреблением)
Лактин – *Lactinum*	Внутримышечно 70–100 ЕД	Флаконы по 100 и 200 ЕД препарата (растворяют перед употреблением)
Окситоцин – *Oxytocinum*	Внутривенно (капельно) 5 ЕД в 500 мл 5% раствора глюкозы; внутримышечно 0,2–2 ЕД	Ампулы по 1 мл (5 ЕД)
Питуитрин – *Pituitrinum*	Подкожно и внутримышечно 5 ЕД	Ампулы по 1 мл (5 ЕД)
Адиурекрин – *Adiurecrinum*	Интраназально 2–3 капли (4–6 ЕД)	Тюбики-капельницы по 1,5 мл Флаконы по 5 мл (20 ЕД/мл)

[1] Дозы индивидуализируют с учетом характера и течения заболевания, возраста больного и т.д.

20.2. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЭПИФИЗА

В эпифизе (шишковидная, или пинеальная, железа) содержатся различные биологически активные соединения, в том числе многие пептиды. Основным гормоном эпифиза считают *мелатонин*[1]. Образуется он в клетках эпифиза (пинеалоцитах) из серотонина, в связи с чем его можно отнести к производным аминокислот (триптофана).



Основная функция мелатонина, по-видимому, заключается в переработке информации о внешней освещенности для последующей регуляции биологических суточных (циркадных) ритмов. Внешняя световая информация поступает в эпифиз по следующим путям: сетчатка глаза → супрахиазматические ядра гипоталамуса → верхний шейный симпатический ганглий → симпатические нервы → эпифиз. У человека максимальные количества мелатонина продуцируются ночью. Следовательно, при понижении интенсивности световой стимуляции сетчатки глаза синтез мелатонина возрастает. Суточная регуляция поведенческих и физиологических реакций дополняется влиянием мелатонина на сезонную активность репродуктивной системы. Мелатонин обладает умеренным снотворным эффектом, снижает температуру тела, угнетает высвобождение лютеинизирующего гормона. У мелатонина выражено нормализующее влияние на суточный ритм (особенно на сон) при резком изменении временны́х поясов (например, при авиаперелетах на большие расстояния). Кроме того, у него обнаружены антиоксидантная активность, иммуностимулирующее действие.

Эффекты мелатонина проявляются при его взаимодействии со специфическими мелатониновыми рецепторами (Mel IA, IB, IC). Они обнаружены в значительных количествах в супрахиазматических ядрах, в сетчатке глаза. Кроме того, они локализуются в паравентрикулярном ядре таламуса, переднем гипоталамусе, в ряде других областей головного мозга, а также в некоторых периферических тканях (например, в половых железах), в лимфоцитах.

Препараты мелатонина (**мелаксен**) используют в основном для регуляции биоритма при дальних авиаперелетах. Проявляется это нормализацией цикла сон—бодрствование. Основной эффект обусловлен адаптацией гормональной активности эпифиза к быстрой смене часовых поясов. Препарат назначают вечером (внутрь или сублингвально)[2]. Он хорошо и быстро всасывается из пищеварительного тракта. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Быстро метаболизируется. Из побочных эффектов возможны сонливость после пробуждения, небольшие отеки.

---

[1] Мелатонин – это N-ацетил-5-метокситриптамин.

[2] Доза 1–5 мг.

20.3. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА. КАЛЬЦИТОНИН

20.3.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа продуцирует гормоны L-тироксин (L-тетрайодтиронин) и L-трийодтиронин (табл. 20.4; см. химические структуры). В их синтезе принимает участие йод, поступающий с пищей. Йодиды, циркулирующие в крови, поглощаются щитовидной железой, где окисляются до йода, который взаимодействует с аминокислотой тирозином. При этом образуются монотирозин и дийодтирозин, являющиеся предшественниками тиреоидных гормонов. Синтезируемые из них тироксин и трийодтиронин депонируются в фолликулах щитовидной железы в составе белка тиреоглобулина. Из железы в кровь гормоны поступают при участии протеолитических ферментов, которые отщепляют их от тиреоглобулина. Поглощение йодидов железой, синтез гормонов и их высвобождение в кровь регулируются тиреотропным гормоном передней доли гипофиза. Циркулирующий в крови L-тироксин почти полностью связан с глобулином; в меньшей степени связывается L-трийодтиронин. Тироксин можно считать прогормоном, так как в клетках он в основном превращается в трийодтиронин, который и взаимодействует со специфическими рецепторами в ядрах клетки. Рецепторы обладают значительно бо́льшим аффинитетом к трийодтиронину, чем к тироксину.

Типичным для гормонов шитовидной железы является их стимулирующее влияние на обмен веществ. Основной обмен повышается, соответственно увеличивается потребление кислорода большинством тканей, повышается температура тела. Становится более интенсивным распад белков, углеводов, жиров, снижается содержание в крови холестерина. Может уменьшаться масса тела. Тиреоидные гормоны усиливают эффекты адреналина. Одним из проявлений этого действия является тахикардия.

Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции роста и развития организма. Они влияют на формирование мозга, костной ткани и других органов и систем. При их недостаточности в детском возрасте развивается кретинизм. У взрослых недо-

Таблица 20.4. Гормоны щитовидной, паращитовидной и поджелудочной желез, их препараты, синтетические заменители и средства, понижающие образование гормонов

Эндокринные железы	Гормоны	Препараты гормонов	Синтетические заменители гормонов	Средства, понижающие образование гормонов
Щитовидная	Тироксин Трийодтиронин	Тироксин Трийодтиронина гидрохлорид Тиреоидин (содержит смесь гормонов)		Метилтиоурацил Мерказолил Пропилтиоурацил Дийодтирозин Калия йодид Йод
	Кальцитонин (тирокальцитонин)	Кальцитонин Кальцитрин		
Паращитовидные	Паратгормон	Паратиреоидин		
Поджелудочная	Инсулин	Препараты инсулина человека и животных	Глибенкламид Бутамид Хлорпропамид Метформин	
	Глюкагон	Глюкагон		

Химические структуры препаратов гормонов щитовидной железы и некоторых антитиреоидных средств

Препараты гормонов щитовидной железы

Тироксин

Трийодтиронина гидрохлорид

Антитиреоидные средства

Мерказолил

Дийодтирозин

статочность щитовидной железы проявляется угнетением обменных процессов, снижением физической и умственной работоспособности, апатией, отеком (мукоидная инфильтрация) тканей, нарушением деятельности сердца. Эта патология получила название «микседема»[1].

В медицинской практике применяют следующие препараты гормонов щитовидной железы: тироксин, трийодтиронина гидрохлорид, тиреоидин.

L-Тироксина натриевую соль назначают обычно внутрь, реже – внутривенно. Действие тироксина развивается постепенно и достигает максимума через 8–10 дней. Продолжительность эффекта – несколько недель. Так, повышение основного обмена наблюдается в течение 2–4 нед после однократного введения тироксина.

Трийодтиронина гидрохлорид (лиотиронин), как и тироксин, является синтетическим аналогом гормона щитовидной железы. Действие его развивается быстрее, чем у тироксина (максимум отмечается в интервале 24–48 ч), и сохраняется несколько дней. На обмен веществ он влияет в 3–5 раз сильнее, чем тироксин. Назначают трийодтиронина гидрохлорид внутрь.

Тиреоидин представляет собой препарат высушенных щитовидных желез убойного скота. Содержит смесь тиреоидных гормонов. Активность препарата не-

[1] От греч. *myxa* – слизь, *oidema* – опухоль.

достаточно постоянна, так как стандартизация его несовершенна (производится химическим путем по содержанию йода).

Основным показанием к применению препаратов тиреоидных гормонов является гипотиреоидизм. При этом состоянии наиболее часто используют тироксин и тиреоидин. Трийодтиронин как более быстродействующий препарат назначают только в острых случаях, например при коме у больных микседемой. Передозировка препаратов тиреоидных гормонов проявляется повышенной возбудимостью, потливостью, тахикардией, тремором (мышечное дрожание), снижением массы тела и другими симптомами.

При гипотиреоидизме, связанном с недостаточностью йода в пище (при так называемом простом или эндемическом зобе), лечение сводится к добавлению в пищу (обычно к поваренной соли) йодидов.

20.3.2. АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

При гиперфункции щитовидной железы (гипертиреоидизм, базедова болезнь) применяют препараты следующей направленности действия.

а) Угнетающие продукцию тиреотропного гормона передней доли гипофиза

Йод Дийодтирозин

б) Угнетающие синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе

Мерказолил Пропилтиоурацил

в) Нарушающие поглощение йода щитовидной железой

Калия перхлорат

г) Разрушающие клетки фолликулов щитовидной железы

Радиоактивный йод

Йод используют в виде молекулярного йода или йодидов. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Угнетает продукцию тиролиберина, а затем тиреотропного гормона гипофиза. Соответственно снижается продукция тиреоидных гормонов. Вызывает уменьшение объема щитовидной железы. Эффективен в течение 2—3 нед.

Аналогичное по механизму угнетение высвобождения тиреотропного гормона наблюдается при введении дийодтирозина (дитирин).

Мерказолил (метимазол, метотирин) нарушает синтез тироксина и трийодтиронина непосредственно в щитовидной железе. Принимают мерказолил внутрь.

Наиболее тяжелые побочные эффекты – лейкопения и агранулоцитоз. В связи с этим применять мерказолил следует под контролем состава крови. Иногда отмечаются диспепсические явления. Возможен «зобогенный» эффект. Он связан с повышением продукции тиреотропного гормона передней доли гипофиза (реакция на снижение концентрации циркулирующих в крови тиреоидных гормонов). Для предупреждения «зобогенного» действия можно воспользоваться препаратами йода и дийодтирозином.

В качестве антитиреоидных средств, помимо мерказолила, используют ряд других производных тиомочевины: карбимазол, пропилтиоурацил. По типу действия они аналогичны мерказолилу. Карбимазол в организме превращается в мерказолил.

Калия перхлорат (хлориген; $KClO_4$), уменьшающий поглощение йода щитовидной железой, назначают относительно редко, главным образом при тиреотоксикозе легкой и средней степени. Он также может быть причиной лейкопении и агранулоцитоза.

При некоторых формах гипертиреоза применяют радиоактивный йод – ^{131}I (период полураспада 8 дней) или ^{132}I (период полураспада 2–3 ч). Деструкция клеток щитовидной железы происходит главным образом под влиянием β-лучей (90% излучения), в меньшей степени – γ-лучей. Эффект развивается очень постепенно (через 1–3 мес и позже). У ряда больных в связи с передозировкой возникают явления микседемы. Назначают препарат внутрь в виде натриевой соли, дозируют в милликюри (мКи).

Применяют антитиреоидные препараты для лечения тиреотоксикоза (базедовой болезни), а также для подготовки больных к хирургическому удалению щитовидной железы (с целью улучшения их состояния).

20.3.3. КАЛЬЦИТОНИН (ТИРОКАЛЬЦИТОНИН)

Кальцитонин в основном продуцируется в щитовидной железе специальными клетками. Это полипептид, состоящий из 32 аминокислот. Секреция кальцитонина зависит от содержания ионов кальция в крови. Кальцитонин участвует в регуляции обмена кальция (рис. 20.4). Основной его эффект – угнетение процесса

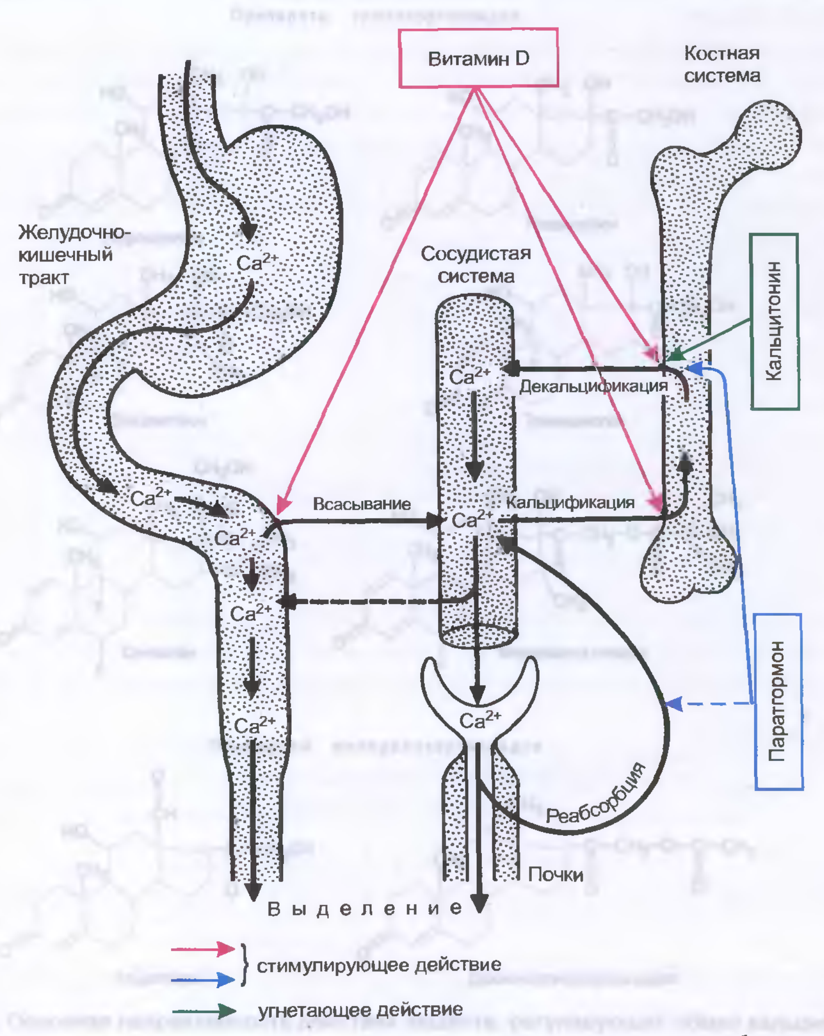


Рис. 20.4. Основная направленность действия веществ, регулирующих обмен кальция.

декальцификации костей. Следствием этого является снижение содержания ионов кальция в крови. На всасывание ионов кальция из кишечника и выведение их почками кальцитонин практически не влияет. Получен синтетический кальцитонин человека (цибакальцин).

Синтезирован кальцитонин лосося, выпускаемый под названием миакальцик. По активности он превосходит кальцитонин человека в 30–40 раз и действует более продолжительно.

Кальцитонин содержится также в препарате кальцитрин, получаемом из щитовидных желез свиней.

Применяют кальцитонин при остеопорозе (например, при длительной иммобилизации, в старческом возрасте, при длительном применении глюкокортикоидов), а также при нефрокальцинозе.

20.4. ПРЕПАРАТ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Паращитовидные железы секретируют паратгормон. Это полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Продукция его определяется уровнем ионов кальция в крови.

Основное проявление действия паратгормона – влияние на обмен кальция и фосфора. Он вызывает декальцификацию костей и высвобождение ионов кальция в кровь, а также способствует всасыванию ионов кальция из желудочно-кишечного тракта. Стимулирующее влияние паратгормона на всасывание ионов кальция из кишечника связывают не с прямым его действием, а с повышенным образованием под его влиянием кальцитриола. Последний является наиболее активным метаболитом витамина D_3 (холекальциферола). Паратгормон увеличивает обратное всасывание ионов кальция в канальцах почек (см. рис. 20.4). В итоге содержание ионов кальция в крови повышается. Содержание в крови фосфора снижается[1], что связано с уменьшением его обратного всасывания в канальцах почек.

В практической медицине применяют препарат, получаемый из паращитовидных желез убойного скота, – паратиреоидин.

Биологическую активность его устанавливают на собаках по способности повышать уровень ионов кальция в крови.

Действие паратиреоидина начинается примерно через 4 ч и продолжается до 24 ч. Его применяют главным образом при хроническом гипопаратиреозе, спазмофилии[2]. Вводят подкожно и внутримышечно. Дозируют в единицах действия (ЕД). Острый гипопаратиреоз (тетанию) целесообразно лечить препаратами кальция (внутривенно) или их сочетанием с паратиреоидином. Один паратиреоидин в этом случае непригоден вследствие большого латентного периода действия.

Используют также активные фрагменты паратгормона (терипаратид; ПТГ 1-34).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза[1] для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Препараты гормонов щитовидной железы		
L-Тироксин – *L-Thyroxine*	Внутрь 0,000025–0,0001 г	Таблетки по 0,00005 и 0,0001 г

[1] Ряд авторов считают, что первичным является изменение в обмене фосфора (имеются в виду фосфаты).

[2] Заболевание детского возраста, сопровождающееся гипокальциемией и судорожными реакциями.

Продолжение табл.

1	2	3
Трийодтиронина гидрохлорид — *Triiodthyronini hydrochloridum*	Внутрь 0,00001–0,00002 г	Таблетки по 0,00002 и 0,00005 г
Тиреоидин — *Thyreoidinum*	Внутрь 0,05–0,2 г	Порошок; таблетки по 0,05 г; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 и 0,2 г
Кальцитрин — *Calcitrinum*	Внутримышечно и подкожно по 1–5 ЕД	Флаконы, содержащие по 10 и 15 ЕД стерильного лиофилизированного порошка (растворяют в воде для инъекций)
Антитиреоидные средства		
Мерказолил — *Mercazolilum*	Внутрь 0,005 г	Таблетки по 0,005 г
Препарат паращитовидных желез		
Паратиреоидин — *Parathyreoidinum*	Подкожно и внутримышечно 1–2 мл	Ампулы по 1 мл (20 ЕД)

[1]Дозы индивидуализируют с учетом характера и течения заболевания, возраста больных и т.д.

20.5. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В регуляции углеводного обмена большое значение имеют гормоны поджелудочной железы. В-клетки островков Лангерганса (панкреатических островков) синтезируют проинсулин, из которого образуется инсулин, оказывающий выраженное гипогликемическое[1] действие. А-клетки продуцируют глюкагон, вызывающий гипергликемию[2].

Для практической медицины наибольший интерес представляет гормон поджелудочной железы инсулин, применяемый для лечения сахарного диабета. Однако в настоящее время вещества, используемые при данной патологии, представлены и другими группами.

1. Средства заместительной терапии

Препараты инсулина

2. Средства, стимулирующие высвобождение эндогенного инсулина

Производные сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид и др.)

3. Средства, угнетающие глюконеогенез и способствующие поступлению глюкозы в ткани

Бигуаниды (метформин)

4. Средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину

Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон)

---

[1] Снижение содержания сахара в крови. От греч. *hypo* — под, ниже, *glykys* — сладкий, *haima* — кровь.

[2] Островки Лангерганса состоят из следующих эндокринных клеток:

А (α_2)-клетки — продуцирующие глюкагон;

В (β)-клетки — продуцирующие инсулин (а также полипептид амилин);

D (δ, α_1)-клетки — продуцирующие соматостатин;

F (PP)-клетки — продуцирующие панкреатический полипептид.

5. Средства, угнетающие всасывание глюкозы в тонкой кишке (ингибиторы α-глюкозидазы)

Акарбоза

Универсальным и наиболее эффективным противодиабетическим средством является инсулин. Он представляет собой полипептид, включающий 2 полипептидные цепочки (одна состоит из 21 аминокислоты, другая – из 30 аминокислот), соединенные дисульфидными мостиками (см. структуру). Осуществлен синтез инсулина человека и ряда животных. В настоящее время инсулин человека получают методом генной инженерии.

В качестве лекарственных средств применяют препараты инсулина человека и инсулин, получаемый из поджелудочных желез убойного скота (свиной и бычий инсулины). Дозируют их в единицах действия (ЕД).

Имеются данные, что секреция инсулина зависит от ионов кальция. Запускает этот механизм глюкоза. Проникая в В-клетки, глюкоза метаболизируется и способствует повышению внутриклеточного содержания АТФ. Последний, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы, вызывает деполяризацию клеточной мембраны. Это способствует вхождению в В-клетки ионов кальция (через открывающиеся потенциалзависимые кальциевые каналы) и высвобождению инсулина путем экзоцитоза. Продукцию инсулина стимулируют также аминокислоты. В печени инсулин инактивируется ферментом инсулиназой.

Механизм гипогликемического действия инсулина окончательно не выяснен. Считают, что он взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности клеток, состоящими из двух α- и β-субъединиц. Образующийся комплекс «инсулин + рецептор» посредством эндоцитоза поступает внутрь клетки, где высвобождающийся инсулин и оказывает свое действие. Кроме того, при взаимодействии с поверхностным рецептором активируются β-субъединицы, которые обладают тирозинкиназной активностью.

ЛЕОНИД ВАСИЛЬЕВИЧ СОБОЛЕВ (1876–1919).
В 1900–1901 гг. сформулировал принципы получвния инсулина. В 1921 г. канадскив исслвдователи Ф.Г. Бантинг (1891–1941) и Ч.Х. Бест (1899–1978) выделили инсулин.

Инсулин активирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны[1] и ее утилизацию мышцами, жировой тканью (рис. 20.5). Возрастает гликогеногенез (инсулин активирует фермент гликогенсинтетазу). В печени и скелетных мыщцах он снижает гликогенолиз. Угнетает превращение аминокислот в глюкозу. Стимулирует синтез белков. Способствует депонированию триглицеридов в жировой ткани.

Применение инсулина при сахарном диабете приводит к снижению уровня сахара в крови и накоплению в тканях гликогена. Уменьшение содержания глюкозы в крови устраняет глюкозурию и связанные

[1] Посредством специальной транспортной системы (Glut 4).

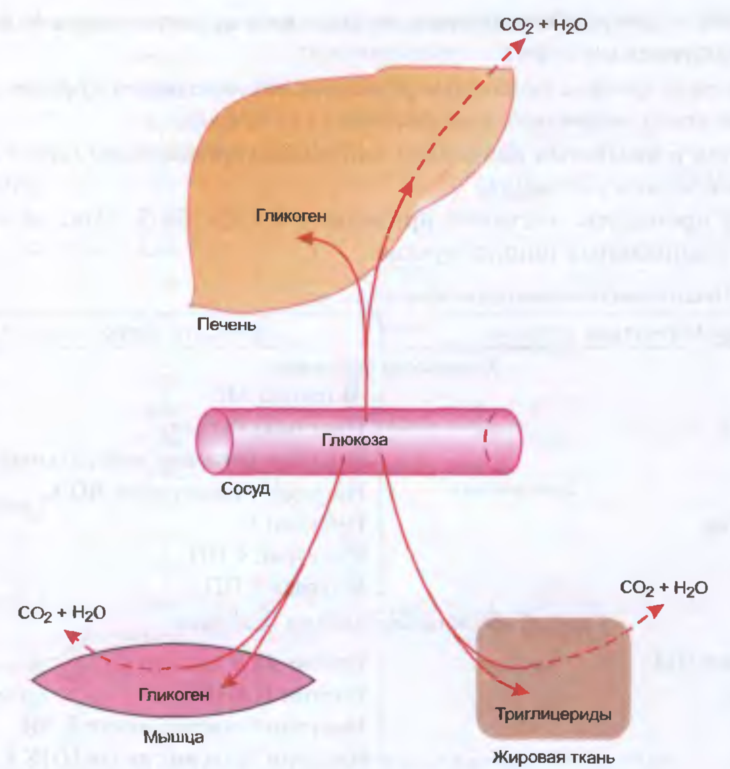


Рис. 20.5. Пути превращения глюкозы, стимулируемые инсулином.

с ней повышенный диурез (полиурия[1]) и жажду (полидипсия[2]). Следствием нормализации углеводного обмена является нормализация белкового обмена (уменьшается концентрация в моче азотистых соединений) и жирового обмена (в крови и моче перестают определяться кетоновые тела – ацетон, ацетоуксусная кислота, β-оксимасляная кислота). Прекращаются исхудание и чрезмерно выраженное ощущение голода (булимия[3]), связанные с распадом жиров и интенсивным превращением белков в глюкозу. Инсулин эффективен при сахарном диабете любой степени тяжести.

В настоящее время основным препаратом является рекомбинантный инсулин человека. Однако достаточно широко применяются и препараты, получаемые из тканей животных, главным образом свиной инсулин. Последний выпускается в виде очищенных (монопиковых – МП; имеется в виду хроматографическая очистка сырья) и высокоочищенных (монокомпонентных – МК) препаратов. Создан также аналог инсулина человека хумалог (инсулин лиспро). Он обладает более быстрым и менее продолжительным эффектом, чем обычные препараты человеческого инсулина короткого действия.

Для практической медицины было создано много препаратов инсулина, различающихся по скорости развития эффекта и его продолжительности, а также по степени аллергенности.

Современные препараты инсулина могут быть представлены следующими группами.

---

[1] От греч. *poly* – много, *uron* – моча.
[2] От греч. *dipsa* – жажда.
[3] От греч. *bus* – бык, *limos* – голод.

1. Препараты с быстрым развитием максимального эффекта (через 1—4 ч) и кратковременным действием (4—8 ч).

2. Препараты со средней скоростью развития максимального эффекта (через 6—12 ч) и средней продолжительностью действия (18—24 ч).

3. Препараты с медленным развитием максимального эффекта (через 12—18 ч) и длительным действием (24—40 ч).

Некоторые препараты инсулина приведены в табл. 20.5. Многие препараты выпускают в специальных шприц-ручках.

Таблица 20.5. Некоторые препараты инсулина[1]

Препараты инсулина человека	Препараты свиного инсулина
Короткого действия	
Актрапид НМ	Актрапид МС
Инсулин Рапид	Илетин II Регуляр
Инутрал ЧМ	Инсулин бетасинт нейтральный Е-40С
Хоморап 40	Инсулин Максирапид ВО-С
Хумулин Регуляр	Инсулин С
	Инсулрап СПП
	Инутрал СПП
Средней продолжительности действия[2]	
Изофан Инсулин ЧМ	Илетин II Л
Инсулин Базал	Илетин II НПХ
Монотард НМ	Инсулин бетасинт ленте Е 40С
Протафан НМ	Инсулин бетасинт ленте НПХ Е 40С
Хомолонг 40	Инсулин ленте СПП
Хумулин Л	Инсулин СПП
Хумулин Н	Инсуман Базал
	Монотард МС
	Протафан МС
	Хумулин НПХ
Длительного действия	
Ультратард НМ	
Хумулин У-Л	

[1] Таблица составлены по данным Государственного реестра лекарственных средств, МЗ РФ.

[2] Кроме того, выпускаются смеси препаратов быстрого и короткого действия с препаратами средней продолжительности действия.

Примечание. С – свиной; М – монокомпонентный; Ч (Н, НМ) – человеческий (Human); Л – ленте; У–Л – ультраленте.

Вводят препараты инсулина парентерально: обычно — подкожно и внутримышечно, реже — внутривенно (при приеме внутрь инсулин разрушается пищеварительными ферментами)[1]. Препараты инсулина короткого действия начинают действовать быстро, особенно при внутривенной инъекции. Последний путь введения наиболее показан при лечении прекоматозного и коматозного состояний. В этих случаях и при инсулинзависимом сахарном диабете инсулин является незаменимым препаратом.

[1] Проходят клинические испытания препараты инсулина для ингаляционного и сублингвального/трансбуккального введения.

Химические структуры некоторых противодиабетических средств

Производные сульфонилмочевины

Бутамид

Хлорпропамид

Глибенкламид

Глипизид

Производное бигуанида

Метформин

Инсулин

Препараты инсулина пролонгированного действия медленно всасываются из места введения. Их однократная инъекция обеспечивает длительный эффект, что является несомненным достоинством таких препаратов. Однако при развитии под влиянием пролонгированных препаратов выраженной гипогликемии вывести из нее больного труднее, чем при аналогичной по степени, но вызванной препаратами инсулина короткого действия.

Действие пролонгированных инсулинов развивается медленно, поэтому для купирования диабетической комы они непригодны. Наличие в ряде препаратов белка протамина объясняет довольно частое возникновение аллергических реакций.

Вводят препараты инсулина пролонгированного действия подкожно или внутримышечно. Назначают такие препараты при средней и тяжелой формах сахарного диабета.

Препараты инсулина не лишены ряда недостатков. Так, инъекции инсулина болезненны. Даже при соблюдении правил асептики на месте введения препарата могут возникать воспалительные реакции (инфильтраты и др.). Кроме того, следует учитывать, что чувствительность к инсулину варьирует в довольно широких пределах. У одних больных отмечается очень низкая чувствительность к нему, у других, наоборот, — чрезмерно высокая. Резистентность предположительно

связана с уменьшением числа рецепторов, снижением их аффинитета и другими причинами. Выработка к инсулину антител может быть причиной снижения и утраты его эффективности. Препараты инсулина могут вызывать аллергические реакции. Последние менее выражены у препаратов инсулина человека.

Большой интерес представляют гипогликемические средства, эффективные при приеме внутрь. Получены они синтетическим путем и относятся к 2 группам химических соединений.

I. Производные сульфонилмочевины

1. Средней продолжительности действия (8–24 ч)
   Бутамид
2. Длительного действия (24–60 ч)
   Хлорпропамид
   Глибенкламид
   Глипизид

II. Производные бигуанида

Метформин

Механизм гипогликемического действия производных сульфонилмочевины связан с их способностью блокировать АТФ-зависимые K^+-каналы (схема 20.2). Это приводит к открыванию потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция и повышению высвобождения из В-клеток инсулина. Установлено, что при этом повышается чувствительность В-клеток к глюкозе и аминокислотам, которые стимулируют продукцию инсулина. Таким образом, действуют эти препараты опосредованно, повышая секрецию инсулина. Кроме того, имеются данные, что производные сульфонилмочевины замедляют метаболизм инсулина в печени. Показано также, что производные сульфонилмочевины повышают стимулирующее влияние инсулина на транспорт глюкозы в клетки (жировые, мышечные).

Производные сульфонилмочевины абсорбируются из пищеварительного тракта относительно быстро и полно. Бóльшая их часть связывается с белками плазмы крови (70–99%). В печени они метаболизируются, как правило, до неактивных метаболитов. Исключением является хлорпропамид, из которого образуются активные метаболиты. Выделяются эта группа веществ и их метаболиты в основном почками (путем секреции), частично – с желчью.

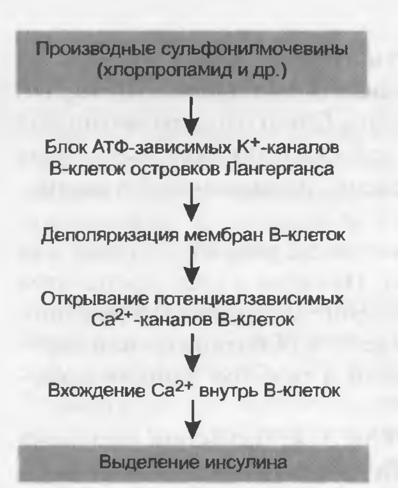


Схема 20.2. Возможный механизм гипогликемического действия производных сульфонилмочевины.

Одним из первых препаратов этой группы является бутамид (толбутамид, растинон). Он хорошо всасывается при энтеральном введении. Максимальная концентрация в крови определяется через 3–4 ч. В крови препарат связывается с белками плазмы. Гипогликемический эффект сохраняется до 12 ч. В печени бутамид окисляется. Продукты его превращения выделяются почками.

Переносится бутамид обычно хорошо. Однако при его применении могут возникать побочные эффекты (диспепсические расстройства, аллергические реакции, редко – лейкопения, тромбоцитопения, угнетение функции печени). Возможно привыкание к бутамиду.

Хлорпропамид (диабарил, орадиан) отличается от бутамида более высокой активностью и более длительным действием. В организме подвергается биотрансформации с образованием активных метаболитов. Хлорпропамид и продукты его превращения выделяются почками. Хлорпропамид чаще, чем другие сульфаниламиды, вызывает разнообразные побочные эффекты. Так, нередко наблюдается непереносимость этилового спирта в связи с нарушением его метаболизма (возникают выраженное покраснение кожи лица и другие симптомы). Отмечаются задержка воды в организме и гипонатриемия, диспепсические нарушения, кожные аллергические реакции, холестаз, изредка — угнетение кроветворения.

К числу препаратов длительного действия относятся также **глибенкламид** (манинил) и **глипизид**. По механизму действия они аналогичны бутамиду и хлорпропамиду. Основные различия по сравнению с бутамидом касаются фармакокинетики (табл. 20.6). Назначают их за 30 мин до еды 1 раз в сутки. Наиболее быстродействующим препаратом является глипизид.

Переносятся препараты хорошо. Они могут вызывать диспепсические расстройства (тошноту, рвоту, диарею и др.), кожные аллергические реакции, редко — угнетение кроветворения.

К производным сульфонилмочевины относится также **гликлазид** (диабетон). Он вызывает выраженное снижение содержания глюкозы в крови и укорачивает время от момента приема пищи до начала секреции инсулина. Препарат интересен и тем, что наряду с гипогликемическим действием оказывает положительное влияние на микроциркуляцию. Последнее объясняется уменьшением гликлазидом

Таблица 20.6. Фармакокинетика ряда производных сульфонилмочевины

Препарат	Относительная активность[1]	Скорость развития гипогликемического эффекта, ч	Биодоступность	$t_{1/2}$[2], ч	Продолжительность действия, ч	Связывание с белками плазмы, %	Образование активных метаболитов	Примечание
Бутамид	1	3–5	85–95	4–8	6–12	96		Может нарушать поглощение йода щитовидной железой
Хлорпропамид	4–5	3–5	> 90	30–36	24–72	96	+	Задержка воды, гипонатриемия, нарушение окисления этилового спирта
Глибенкламид	150–200	3–5	64–90	1–12	12–24	97–98		Слабое диуретическое действие
Глипизид	100	1–3	95	2–4	10–24	98–99		Слабое диуретическое действие

[1] Активность дана на основании сопоставления средних терапевтических доз препаратов. По максимальному гипогликемическому действию (в применяемых терапевтических дозах) хлорпропамид, глибенкламид и глипизид примерно равноэффективны; бутамид менее эффективен.
[2] Снижение концентрации веществ в плазме крови на 50%.

адгезии и агрегации тромбоцитов и его нормализующим влиянием на проницаемость сосудистой стенки. Не приводит к увеличению массы тела и даже способствует ее снижению (при правильном пищевом режиме).

Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется примерно через 4 ч. Значительная часть связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени. $t_{1/2}$ ~ 12 ч. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками. Из побочных эффектов возможны диспепсические явления, редко отмечаются тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, анемия, аллергические реакции.

Применяют производные сульфонилмочевины при сахарном диабете 2 типа (инсулиннезависимом).

Для энтерального введения предложен новый препарат натеглинид (старликс), являющийся производным D-фенилаланина. Он блокирует АТФ-зависимые K^+-каналы преимущественно в В-клетках поджелудочной железы. Возникающая при этом деполяризация мембраны приводит к открыванию Ca^{2+}-каналов и увеличению секреции инсулина. Принимают натеглинид внутрь перед едой. Действует он быстро и кратковременно. Биодоступность ~ 73%. $t_{1/2}$ ~ 1,5 ч. Метаболизируется натеглинид в печени. Большая часть препарата и его метаболитов выводятся в первые 6 ч (в основном почками).

Применяется при 2 типе сахарного диабета для стимуляции первой фазы секреции инсулина после приема пищи (для подавления постпрандиальной[1] гипергликемии). Переносится препарат хорошо. Гипогликемия возникает редко.

Из группы бигуанидов в медицинской практике применяется метформин (сиофор). Механизм его действия не совсем ясен. Основным считается способность метформина подавлять глюконеогенез в печени. Полагают также, что он способствует поглощению глюкозы мышцами, но это не приводит к образованию гликогена. В мышцах накапливается молочная кислота (очевидно, за счет стимуляции анаэробного гликолиза). Поглощение глюкозы усиливается также клетками жировой ткани. Имеются данные, что в небольшой степени метформин задерживает всасывание углеводов в кишечнике.

За счет анорексигенного действия метформин понижает массу тела. Несколько снижает содержание триглицеридов и холестерина в плазме крови.

Всасывается из кишечника хорошо. Биодоступность 50–60%. В организме не метаболизируется, с белками плазмы крови не связывается. Выделяется в основном почками в неизмененном виде. $t_{1/2}$ = 1,5–3 ч. Вводится 2–3 раза в день.

Побочные эффекты часто возникают со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсия, металлический привкус во рту, диарея и др.). В отличие от производных сульфонилмочевины при применении метформина гипогликемия отмечается очень редко. Молочнокислый ацидоз возникает лишь у единичных пациентов, но относится к серьезным осложнениям. Чтобы этого избежать, следует использовать препарат в минимальных эффективных дозах и не назначать его при почечной недостаточности.

Метформин применяется при сахарном диабете 2-го типа. Метформин часто используют в комбинации с гипогликемическими средствами иного механизма действия. Например, выпускается препарат глибомет, включающий глибенкламид и метформин.

---

[1] От англ. *prandial* – обеденный. *Postprandial* – происходящий после приема пищи.

Дозируют гипогликемические средства по изменению содержания сахара в крови и моче. Для каждого больного следует подбирать индивидуальную дозу, в которой препарат при систематическом применении обеспечивает стойкое снижение содержания глюкозы в крови до необходимого уровня. Назначение гипогликемических средств необходимо сочетать с рациональной диетой с ограниченным содержанием углеводов.

Основное осложнение, типичное для большинства противодиабетических средств, – это гипогликемия. Она возникает при передозировке препаратов или при нарушении пищевого режима. В тяжелых случаях может развиться гипогликемический шок. Гипогликемию легкой степени можно компенсировать приемом сахара или пищи, богатой углеводами. При необходимости парентерально вводят глюкозу. Гипергликемическим эффектом обладают также адреналин и глюкагон.

В настоящее время начали применять *новый тип противодиабетических средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину.* Такие препараты (производные тиазолидиндиона – розиглитазон и пиоглитазон) представляют интерес при недостаточной продукции эндогенного инсулина, а также при развитии к нему резистентности[1]. Эти препараты взаимодействуют со специальными ядерными рецепторами, что повышает транскрипцию некоторых инсулинчувствительных генов и в итоге снижается резистентность к инсулину. Повышается захват тканями глюкозы, жирных кислот, возрастает липогенез, уменьшается глюконеогенез.

Новое направление в лечении сахарного диабета – *создание препаратов, затрудняющих всасывание углеводов в кишечнике.* Одним из таких препаратов является акарбоза. Принцип действия акарбозы заключается в ингибировании кишечного фермента α-глюкозидазы. Это задерживает всасывание большинства углеводов (кроме лактозы). Избыточные количества непереваренных углеводов (крахмала, сукразы, декстринов, мальтозы) поступают в толстую кишку, где под влиянием микроорганизмов происходит их расщепление с образованием газов. Метеоризм отмечается обычно у 20–30% пациентов. Примерно у 3% больных развивается выраженная диарея. При монотерапии акарбозой (ее принимают в самом начале еды) выраженной гипогликемии не возникает. Однако при ее сочетании с инсулином или производными сульфонилмочевины гипогликемический эффект усиливается. Акарбоза из кишечника всасывается плохо. В связи с тем, что она нарушает абсорбцию метформина, такое сочетание нерационально.

Одним из важных направлений является поиск веществ, уменьшающих токсические эффекты глюкозы при сахарном диабете (нейропатия, ретинопатия, нефропатия). Поскольку неблагоприятные эффекты связаны с превращением глюкозы в организме во фруктозу, а затем в сорбитол, задача заключается в блокировании данного метаболического пути. Для этих целей созданы первые ингибиторы алдозредуктазы (фермент, превращающий сахара в полиолы), однако оценить их клиническую значимость пока затруднительно.

Гормон поджелудочной железы глюкагон продуцируется специальными А-клетками островков Лангерганса (панкреатических островков). Представляет

---

[1] Первый препарат этой группы – троглитазон – может вызывать гепатотоксический эффект, связанный с возможной идиосинкразией к нему. Поэтому, несмотря на эффективность этого препарата, применение его прекращено. В англоязычной литературе такие препараты нередко называют insulin sensitizers.

собой полипептид, состоящий из остатков 29 аминокислот. Аналогичный глюкагону гормон *энтероглюкагон* обнаружен в стенке двенадцатиперстной и тощей кишок, а также желудка. Продукция глюкагона регулируется содержанием глюкозы в крови, составом пищи и кишечными гормонами. Действует глюкагон кратковременно, так как быстро разрушается глюкагоназой в печени, почках, крови и других тканях (концентрация его в плазме снижается на 50% менее чем за 7 мин).

Влияние глюкагона на углеводный обмен проявляется гипергликемией. Связано это с усилением гликогенолиза и гликонеогенеза в печени. Эффект глюкагона основан на его способности взаимодействовать со специфическими рецепторами, связанными с G_s-белками. При этом стимулируется аденилатциклаза и повышается содержание цАМФ (рис. 20.6); в результате активируется фосфорилаза и угнетается гликогенсинтетаза. Высвобождение глюкозы из печени возрастает. Одновременно повышается гликонеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных прекурзоров (лактата, пирувата, ряда аминокислот и других соединений).

Глюкагон оказывает также выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. Основные эффекты глюкагона: положительное инотропное действие, тахикардия, облегчение атриовентрикулярной проводимости. Глюкагон повышает сократительную активность миокарда, что приводит к увеличению сердечного

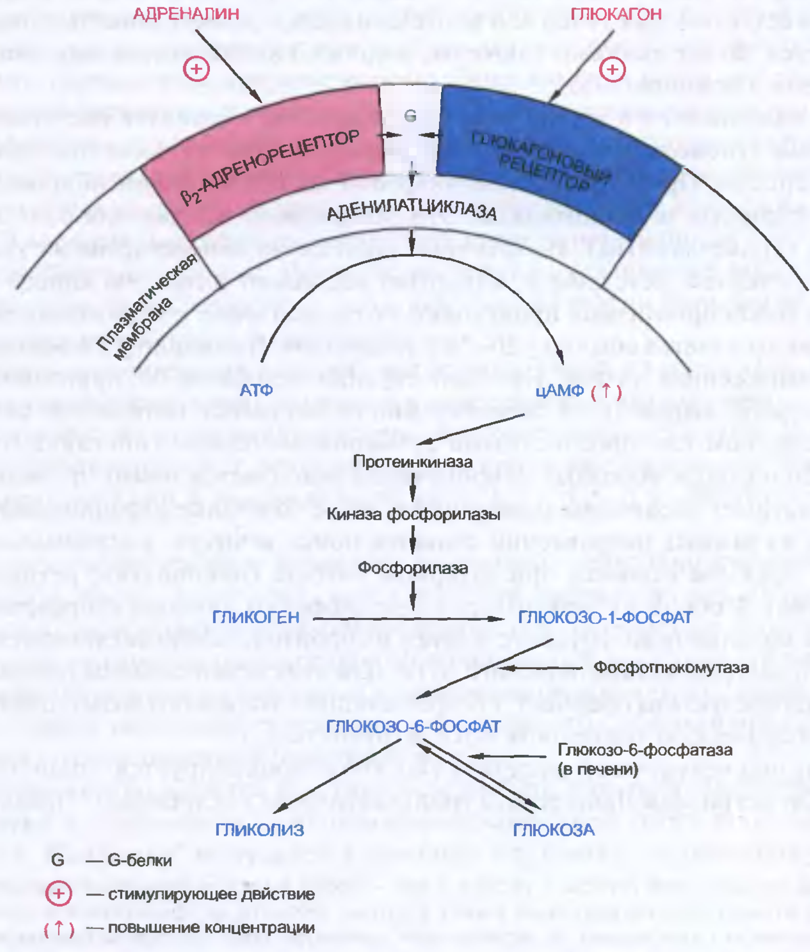


Рис. 20.6. Гликогенолитическое действие глюкагона и адреналина (схема).

выброса. Не исключено, что в этом эффекте определенную роль играет стимулирующее влияние глюкагона на захват ионов кальция саркоплазматической сетью. Желудочковые аритмии под влиянием глюкагона не возникают.

Глюкагон повышает содержание цАМФ в миокарде. Теофиллин не усиливает этот эффект глюкагона. Стимулирующее действие глюкагона на аденилатциклазу миокарда не устраняется α-адреноблокаторами, что свидетельствует о существовании различных рецепторов для глюкагона и катехоламинов. Кроме того, глюкагон повышает высвобождение адреналина из мозгового слоя надпочечников, стимулирует секрецию гормона роста, а также кальцитонина (возникают гипокальциемия и гиперкальциурия).

Применяют глюкагон редко. Вводят парентерально при гипогликемической коме, а также внутривенно при сердечной недостаточности и кардиогенном шоке. В последних двух случаях лимитирующим моментом является кратковременность действия глюкагона. Кроме того, следует учитывать, что его кардиотоническое действие сопровождается повышением потребления сердцем кислорода.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза[1] для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Бутамид — *Butamidum*	Внутрь 0,5–1 г	Таблетки по 0,25 и 0,5 г
Хлорпропамид — *Chlorpropamidum*	Внутрь 0,25–0,5 г	Таблетки по 0,1 и 0,25 г
Глибенкламид — *Glibenclamide*	Внутрь 0,0025–0,01 г	Таблетки по 0,0025; 0,0035 и 0,005 г
Глипизид — *Glipizide*	Внутрь 0,0025–0,005 г	Таблетки по 0,005 г
Метформин — *Metformin*	Внутрь 0,5 г	Таблетки по 0,5 г

[1] Дозы подбираются индивидуально.

20.6. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ)

Кора надпочечников продуцирует более 40 стероидов. Многие из них играют важную биологическую роль. Ряд кортикостероидов жизненно необходим (гидрокортизон, кортикостерон, альдостерон). Обычно кортикостероиды подразделяют на 3 группы.

1. Глюкокортикоиды
   Гидрокортизон
   11-Дегидрокортикостерон
   Кортикостерон
2. Минералокортикоиды
   Альдостерон
   11-Дезоксикортикостерон
   11-Дезокси-17-оксикортикостерон
3. Половые гормоны
   Андростерон
   Андростендион
   Эстрон
   Прогестерон

Кортикостероиды синтезируются из холестерина. Биосинтез и выделение глюкокортикоидов контролируются в основном АКТГ передней доли гипофиза (по принципу отрицательной обратной связи). Продукция минералокортикоидов зависит от общего объема экстрацеллюлярной жидкости и содержания в плазме ионов натрия и калия. Важную роль играет также система ренин–ангиотензин. АКТГ имеет меньшее значение.

Бóльшая часть кортикостероидов подвергается химическим превращениям в печени, где они образуют конъюгаты с остатками глюкуроновой и серной кислот. Выделяются с мочой.

Половые гормоны представлены в специальном разделе; здесь рассматриваются только глюко- и минералокортикоиды (табл. 20.7).

Таблица 20.7. Основные гормоны коры надпочечников, их препараты и синтетические аналоги

Кортикостероиды	Гормоны	Препараты
		Препараты естественных гормонов и их эфиров
Глюкокортикоиды	Гидрокортизон	Гидрокортизон
	Кортикостерон	Гидрокортизона ацетат
		Синтетические препараты
		Преднизолон
		Дексаметазон
		Триамцинолон
		Синафлан (флуоцинолона ацетонид)
		Флуметазона пивалат
		Беклометазон
Минералокортикоиды	Альдостерон 11-Дезоксикортикостерон	Дезоксикортикостерона ацетат Дезоксикортикостерона триметилацетат

20.6.1. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Действуют глюкокортикоиды внутриклеточно. Они взаимодействуют со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток. При этом рецептор «активируется», что приводит к его конформационным изменениям. Образовавшийся комплекс «стероид+рецептор» проникает в ядро клетки и, связываясь с ДНК, регулирует транскрипцию определенных генов. Это стимулирует образование специфических иРНК, которые влияют на синтез белков и ферментов.

Глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.) оказывают выраженное и многообразное влияние на обмен веществ. Со стороны углеводного обмена это проявляется повышением содержания сахара в крови, что связано с более интенсивным гликонеогенезом в печени. Возможна глюкозурия.

Утилизация аминокислот для гликонеогенеза приводит к угнетению синтеза белка при сохраненном или несколько ускоренном его катаболизме (возникает отрицательный азотистый баланс). Это является одной из причин задержки регенеративных процессов (кроме того, подавляются клеточная пролиферация и фибробластическая функция). У детей нарушается формирование тканей (в том числе костной), замедляется рост.

Влияние на жировой обмен проявляется перераспределением жира. При систематическом применении глюкокортикоидов значительные количества жира накапливаются на лице (лунообразное лицо), дорсальной части шеи, плечах.

Типичны изменения водно-солевого обмена. Глюкокортикоиды обладают минералокортикоидной активностью: задерживают в организме ионы натрия (увеличивается их реабсорбция в почечных канальцах) и повышают выделение (секрецию) ионов калия. В связи с задержкой ионов натрия возрастают объем плазмы, гидрофильность тканей, повышается артериальное давление. Больше выводится ионов кальция (особенно при повышенном содержании его в организме). Возможен остеопороз.

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие (см. главы 26 и 27).

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов связан с их влиянием на образование медиаторов воспаления, на сосудистый компонент, а также на клетки, участвующие в воспалении. Под влиянием глюкокортикоидов суживаются мелкие сосуды и уменьшается экссудация жидкости. Сокращается накопление в зоне воспаления лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов. Уменьшается продукция простаноидов, лейкотриенов и фактора, активирующе-

Химические структуры некоторых препаратов кортикостероидов

Препараты глюкокортикоидов

Гидрокортизон

Преднизолон

Дексаметазон

Триамцинолон

Синафлан

Флуметазона пивалат

Препараты минералокортикоидов

Альдостерон

Дезоксикортикостерона ацетат

го тромбоциты (ФАТ). Последнее обусловлено ингибированием фосфолипазы A_2. В данном случае стероиды действуют опосредованно. Они индуцируют биосинтез в лейкоцитах специальных белков *липокортинов* (синоним: *аннексины)*, которые и ингибируют указанный фермент. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают экспрессию индуцированной циклооксигеназы (ЦОГ-2).

Иммунодепрессивный эффект глюкокортикоидов связан с подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, уменьшением продукции ряда интерлейкинов и других цитокинов, а также содержания комплемента в плазме крови, снижением уровня циркулирующих лимфоцитов и макрофагов, а также с угнетающим влиянием на фактор, ингибирующий миграцию (МИФ).

При применении препаратов глюкокортикоидов изменяется кроветворение. Характерно уменьшение в крови количества эозинофилов и лимфоцитов. Одновременно возрастает содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов. Глюкокортикоиды оказывают угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по принципу отрицательной обратной связи) и вследствие этого уменьшают продукцию АКТГ. Развивающаяся при этом недостаточность коры надпочечников особенно ярко проявляется при резкой отмене приема глюкокортикоидов.

Могут возникать нарушения высшей нервной деятельности. Проявляется это эйфорией, психомоторным возбуждением, психическими реакциями.

В качестве лекарственного средства используют естественный гидрокортизон или его эфиры (ацетат, сукцинат). Применяют препараты гидрокортизона парентерально и местно в мазях; внутрь и внутримышечно назначают редко. При недостаточности надпочечников и при других экстренных показаниях следует внутривенно вводить водорастворимый препарат гидрокортизона гемисукцинат (сополкорт).

Другие глюкокортикоиды, применяемые в медицинской практике, представляют собой аналоги и производные естественных гормонов. По фармакологическим свойствам они сходны с гидрокортизоном. Отличаются от последнего соотношением противовоспалительной и минералокортикоидной активности, а некоторые препараты (синафлан, флуметазона пивалат) — низкой всасываемостью при накожном применении.

Преднизолон (дегидрированный аналог гидрокортизона) по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3–4 раза; в несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия. Для внутривенного введения используют водорастворимый преднизолона гемисукцинат.

Выпускается также производное преднизолона метилпреднизолон (метипред). Минералокортикоидная активность выражена у него в небольшой степени. Имеются препараты метилпреднизолона пролонгированного действия.

Метилпреднизолона ацепонат (адвантан) используется местно в виде мазей, крема, эмульсии. Он легко проникает через роговой слой кожи. Обладает выраженной противовоспалительной и противоаллергической активностью, значительно превосходящей таковую преднизолона. Применяется 1 раз в сутки.

Системные эффекты препарата незначительны, так как с кожной поверхности всасывается менее 1%. Кроме того, он быстро инактивируется в печени.

Атрофии кожи практически не вызывает или она минимальна, чем существенно отличается от фторсодержащих глюкокортикоидов.

Более благоприятны соотношения между противовоспалительной и минералокортикоидной активностью у фторсодержащих производных преднизолона — дексаметазона и триамцинолона. Дексаметазон (дексазон) как противовоспа-

лительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона, при этом влияние на водно-солевой обмен минимальное. Имеется водорастворимый препарат дексаметазона для внутривенного и внутримышечного введения (дексаметазон-21-фосфата натриевая соль). Сходным с дексаметазоном препаратом является бетаметазон.

Триамцинолон (полкортолон) как противовоспалительное средство активнее гидрокортизона примерно в 5 раз. На выведение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет. Однако триамцинолон может вызывать другие побочные эффекты: атрофию мышц, потерю аппетита, депрессивные состояния.

Прямым показанием к применению препаратов глюкокортикоидов является острая и хроническая недостаточность надпочечников. Однако наиболее широко их используют в качестве противовоспалительных и противоаллергических средств. Благодаря этим свойствам глюкокортикоиды с успехом применяют при коллагенозах, ревматизме, воспалительных заболеваниях кожи (экзема и др.), аллергических состояниях (например, при бронхиальной астме, сенной лихорадке), некоторых заболеваниях глаз (ириты, кератиты). Их назначают также при лечении острых лейкозов. Нередко в медицинской практике глюкокортикоиды используют при шоке. Иммунодепрессивное действие может быть полезным для подавления иммунных реакций при пересадке органов и тканей.

Глюкокортикоиды широко используют при различных кожных заболеваниях с выраженным воспалительным компонентом. Однако большинство отмеченных препаратов всасываются при накожном нанесении и, оказывая резорбтивное действие, вызывают нежелательные побочные эффекты. В связи с этим возникла необходимость в препаратах, плохо всасывающихся при местном применении. Такие глюкокортикоиды были синтезированы. Это производные преднизолона, содержащие в своей молекуле по 2 атома фтора, – синафлан (флуоцинолона ацетонид) и флуметазона пивалат. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью. Применяют их только местно в мазях[1], кремах. Они очень мало всасываются через кожу и практически не оказывают резорбтивного действия. Следует, однако, учитывать, что, помимо терапевтического эффекта, такие препараты снижают сопротивляемость кожи и слизистых оболочек и могут быть причиной суперинфекции. Поэтому считают рациональным сочетать их с противомикробными средствами, например с неомицином (мази «Синалар-Н», «Локакортен-Н»).

Для местного применения рекомендован глюкокортикоидный препарат будесонид (апулеин), выпускаемый в виде мази и крема. Всасывание активного вещества из мази происходит медленнее, чем из крема. В связи с этим местный противовоспалительный эффект сохраняется более продолжительно при использовании препарата на вазелиновой основе. Будесонид применяется также в виде порошка для ингаляций (бенакорт).

К препаратам глюкокортикоидов, которые практически не оказывают системного действия, относится также беклометазона дипропионат[2], применяющийся в виде ингаляций главным образом при бронхиальной астме и вазомоторном рините (поллинозе). Для ингаляций предназначен также глюкокортикоид флутиказона пропионат (фликсотид), практически не оказывающий системного

---

[1] Синафлан (флуоцинолона ацетонид) является действующим началом мазей «Синалар», «Синалар-Н», «Флуцинар», флуметазона пивалат – мазей «Локакортен», «Лоринден С», «Локасален», «Локакортен-Н».

[2] Выпускается также в виде порошка в ингаляторе с дозирующим устройством (бекотид, бекодиск, беклофорте).

действия (биодоступность при ингаляционном пути введения около 1%). Выпускается в виде аэрозоли или мелкодисперсной пудры в ингаляторах с дозирующим устройством. Применяют при бронхиальной астме. Назначают 2 раза в день[1].

Побочные эффекты, как правило, являются проявлением основных свойств глюкокортикоидов, но степень их превышает физиологические нормы. Так, наличие минералокортикоидной активности, приводящее к нарушению электролитного баланса, может быть причиной задержки в тканях избыточных количеств воды, развития отеков, повышения артериального давления. Возможны значительное увеличение содержания сахара в крови, нарушение распределения жира. Замедляется процесс регенерации, возможны изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, остеопороз. Снижается сопротивляемость к инфекциям. Отмечены психические расстройства, нарушения менструального цикла и другие нежелательные эффекты.

Известны и *антагонисты глюкокортикоидов*. Одни препараты ингибируют их синтез (метирапон, митотан), другие – блокируют рецепторы глюкокортикоидов (мифепристон, ранее известный как антагонист гестагенов). Их используют иногда при синдроме Кушинга[2], а также для исследования продукции кортикотропина (метирапон). Митотан, являющийся токсичным препаратом, назначают только при неоперабельной опухоли коры надпочечников.

20.6.2. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Естественными минералокортикоидами являются альдостерон и 11-дезоксикортикостерон. Основной минералокортикоид альдостерон по влиянию на обмен электролитов превосходит 11-дезоксикортикостерон в 20–30 раз. Альдостерон аналогично глюкокортикоидам связывается с рецепторами, которые локализуются внутриклеточно. Главным проявлением физиологической активности минералокортикоидов является влияние на водно-солевой обмен. Воздействуя на дистальные отделы нефрона, минералокортикоиды повышают обратное всасывание ионов натрия и изоосмотических количеств воды. Одновременно повышается секреция ионов калия (см. главу 16).

Углеводный обмен минералокортикоиды изменяют незначительно. Противовоспалительные и противоаллергические свойства у них отсутствуют.

Первоначально с лечебной целью был рекомендован дезоксикортикостерона ацетат (дезоксикортона ацетат), так как альдостерон малодоступен. В основном дезоксикортикостерон вводят внутримышечно или имплантируют подкожно в виде таблеток. Более продолжительным эффектом обладает дезоксикортикостерона триметилацетат. В настоящее время в качестве препарата с минералокортикоидной активностью используется в основном фторгидрокортизона ацетат (флуорокортизон, флоринеф). Он оказывает также выраженное противовоспалительное действие. Вводится внутрь.

---

[1] Новое направление в создании локально действующих глюкокортикоидов заключается в синтезе соединений, которые при абсорбции с места введения быстро инактивируются ферментами организма. Системное действие и, соответственно, побочные эффекты у подобных препаратов отсутствуют или проявляются в небольшой степени. К таким веществам относятся лотепреднол (применяется местно при аллергических процессах в офтальмологии), а также циклезонид, рекомендованный для лечения бронхиальной астмы (вводится ингаляционно). Эту группу препаратов в англоязычной литературе называют «soft steroids» (от англ. *soft* – мягкий, нежный).

[2] Возникает при гиперфункции надпочечников или длительном лечении кортикостероидами. Характеризуется ожирением (отложение жира на животе, задней поверхности шеи, лунообразное лицо),

Применяют минералокортикоиды при хронической недостаточности коры надпочечников (в том числе при болезни Аддисона). Кроме того, их используют при миастении, адинамии, так как они повышают тонус и работоспособность мышц.

Побочные эффекты связаны с чрезмерной задержкой в организме ионов натрия и воды. Появляются отеки, пастозность тканей, асцит[1]. Повышается артериальное давление. В тяжелых случаях может развиваться левожелудочковая недостаточность с отеком легких.

Существуют *антагонисты минералокортикоидов.* Некоторые нарушают их синтез (например, метирапон), однако действуют неизбирательно и одновременно угнетают синтез глюкокортикоидов. Вместе с тем имеются антагонисты, блокирующие специфические рецепторы и избирательно устраняющие эффекты минералокортикоидов на почечные канальцы. К таким антагонистам относится спиронолактон, используемый в качестве диуретика (см. главу 16).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза[1] для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Препараты глюкокортикоидов		
Гидрокортизон – *Hydrocortisonum*	Внутрь 0,005 и 0,03 г; наружно 1–2,5% мазь; внутривенно и внутримышечно 0,05 и 0,3 г	Ампулы по 0,025 и 0,1 г препарата; таблетки по 0,005; 0,01 и 0,02 г; 1% и 2,5% мазь в тубах по 5 и 20 г
Преднизолон – *Prednisolonum*	Внутрь 0,005–0,01 г; наружно 0,5% мазь	Таблетки по 0,001 и 0,005 г; 0,5% мазь в тубах по 10 и 20 г
Преднизолона гемисукцинат – *Prednisoloni hemisuccinas*	Внутривенно и внутримышечно 0,05–0,2 г	Ампулы по 0,025 г препарата (растворяют перед употреблением)
Дексаметазон – *Dexamethasonum*	Внутрь 0,0005–0,001 г	Таблетки по 0,0005 г
Триамцинолон – *Triamcinolonum*	Внутрь 0,002–0,004 г	Таблетки по 0,004 г
Синафлан – *Synaflanum*	Наружно 0,025% мазь	0,025% мазь в тубах по 10 и 15 г
Флуметазона пивалат – *Flumethasoni pivalas*	Наружно 0,02% мазь	0,02% мазь в тубах по 15 г
Беклометазона дипропионат – *Beclometasoni dipropionas*	Ингаляционно 0,00005–0,0001 г	В аэрозольной упаковке для ингаляций (по 0,00005 г в одной дозе)
Препараты минералокортикоидов		
Дезоксикортикостерона ацетат – *Desoxycorticosteroni acetas*	Внутримышечно и сублингвально 0,005 г	Ампулы по 1 мл 0,5% раствора в масле; таблетки по 0,005 г (для сублингвального применения)
Дезоксикортикостерона триметилацетат – *Desoxycorticosteroni trimethylacetas*	Внутримышечно 0,025 г 1 раз в 2 нед	Ампулы по 1 мл 2,5% суспензии

[1] Дозы варьируют в зависимости от характера и течения заболевания, возраста и т.д.

---

[1] Накопление жидкости в полости брюшины. От греч. *askos*´– мех для хранения жидкости.

20.7. ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ИХ ПРОИЗВОДНЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И АНТАГОНИСТОВ

20.7.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

В яичниках гормоны вырабатываются фолликулами (эстрогены) и желтым телом (гестагены). Основным фолликулярным гормоном является эстрадиол, продуцируемый в процессе развития яйцевых клеток. Из эстрадиола в организме (преимущественно в печени) образуются эстрон и эстриол, которые обнаруживаются в крови и моче. По химическому строению это соединения стероидного ряда. Эстрогены необходимы для развития половых органов и вторичных половых признаков. Под их влиянием происходит также пролиферация эндометрия в первой половине менструального цикла.

После созревания яйцеклетки фолликул разрывается – наступает овуляция. На месте фолликула образуется желтое тело. Основным гормоном желтого тела является прогестерон. В печени он превращается в прегнандиол, который и выделяется с мочой[1]. Гестагены (прогестагены), как и эстрогены, относятся к соединениям стероидного ряда. Гестагены способствуют дальнейшей трансформации слизистой оболочки матки во второй половине менструального цикла (секреторная фаза), а при оплодотворении яйцеклетки – формированию децидуальной оболочки и плаценты. Таким образом, подготавливаются условия для внутриутробного развития плода. В связи с этим гормон желтого тела нередко называют гормоном беременности. Источником гестагенных и эстрогенных гормонов является также плацента. Последняя продуцирует гонадотропный хорионический гормон (лютеинизирующий), сходный по характеру действия с соответствующим по функции гормоном передней доли гипофиза. Если оплодотворения яйцеклетки не наступает, желтое тело подвергается обратному развитию и наступает менструация – отторжение слизистой оболочки матки. Регулируется продукция гормонов половых желез гонадотропными гормонами передней доли гипофиза.

Действуют эстрогены и гестагены внутриклеточно, связываясь со специфическими рецепторами. Основная локализация действия – ядро клетки, где эстроген- или гестаген-рецепторный комплекс взаимодействует с ДНК и таким путем влияет на синтез белка. Наибольшее количество эстрогенных и гестагенных (прогестагенных) рецепторов находится в матке, влагалище, грудных железах, а также в гипоталамусе и передней доле гипофиза.

Специфическая активность препаратов женских половых гормонов иногда определяется методом биологической стандартизации. Эстрогены испытывают на кастрированных белых мышах или крысах и оценивают их по способности вызывать течку (эструс). О действии эстрогенов судят по характеру мазка из содержимого влагалища животного. В период покоя (анэструс) в мазке определяются слизь, лейкоциты и единичные эпителиальные клетки с ядрами. В период течки в мазке обнаруживается большое количество безъядерных ороговевших эпителиальных клеток. Одна единица действия (1 ЕД) соответствует активности 0,1 мкг эстрона.

Биологическую стандартизацию гестагенов проводят на неполовозрелых крольчихах. По определенной схеме животным сначала вводят эстрон, а затем – прогестерон. Развивается так называемая ложная беременность. Изменения слизистой оболочки матки должны соответствовать 8-му дню беременности (определяются гистологически). Одна единица действия (1 ЕД) равна активности 1 мг кристаллического прогестерона.

---

[1] Продукты превращения эстрогенов и гестагенов выделяются почками в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами.

а) Эстрогенные и антиэстрогенные препараты

Химически препараты эстрогенов[1] подразделяют на стероиды (естественные гормоны и их производные) и соединения нестероидной структуры (синтетические препараты) (табл. 20.8; см. химические структуры).

Таблица 20.8. Половые гормоны, их препараты, синтетические аналоги и заменители, антагонисты

Группа	Эстрогены и их антагонисты	Гестагены и их антагонисты	Андрогены и их антагонисты
Естественные гормоны и продукты их превращения (стероиды)	Эстрадиол Эстрон Эстриол	Прогестерон Прегнандиол	Тестостерон Андростерон
Препараты половых гормонов и их аналогов (стероиды)	Эстрон Эстрадиола дипропионат Этинилэстрадиол	Прогестерон Прегнин Оксипрогестерона капронат	Тестостерона пропионат Тестэнат Метилтестостерон
Синтетические средства с гормональной активностью (нестероидной структуры)	Синэстрол		
Антагонисты половых гормонов	Кломифена цитрат Тамоксифена цитрат	Мифепристон (RU 486)	Ципротерона ацетат Флутамид Финастерид[1]

[1] Ингибитор синтеза дигидротестостерона.

Из *эстрогенов стероидного строения* в медицинской практике применяется эстрон (фолликулин), получаемый из мочи беременных женщин или беременных животных, а также эстрадиол. Последний используют в виде эфиров – бензоата, дипропионата, валерата. Эстрадиола дипропионат активнее эстрона и действует значительно продолжительнее. Так, если эстрон назначают ежедневно, то эстрадиола дипропионат – 1 раз в 2–4 дня. Вводят эстрон и эфиры эстрадиола внутримышечно в масляных растворах. При приеме внутрь они неэффективны, так как быстро разрушаются в печени.

Существенно отличается от названных средств полусинтетический препарат этинилэстрадиол (микрофоллин). Это наиболее активный эстроген. Если активность эстрона условно принять за 1, то активность этинилэстрадиола соответствует 50. Кроме того, этинилэстрадиол эффективен при приеме внутрь, так как этинильная группировка предохраняет его от инактивации в печени. Продолжительность действия препарата невелика (принимают по 1 таблетке 1–2 раза в день).

Полусинтетический эстроген местранол в организме превращается в этинилэстрадиол. Принимают его внутрь. Он входит в состав ряда контрацептивных препаратов.

При энтеральном введении эффективны также *синтетические средства нестероидной структуры, обладающие эстрогенной активностью.* Одно из них – производное гексана синэстрол (гексэстрол). По активности он аналогичен эстрону. Назначают его внутрь и внутримышечно.

---

[1] Эструс – течка. От греч. *oistros* – страсть, ярость, *genos* – рождение.

Химические структуры некоторых эстрогенных и гестагенных препаратов и их антагонистов

Эстрогенные препараты

Эстрадиола дипропионат

Эстрон

Этинилэстрадиол

Синэстрол

Гестагенные препараты

Прогестерон

Оксипрогестерона капронат

Антиэстрогенный препарат

Кломифена цитрат

Антигестагенный препарат

Мифепристон

Применяют эстрогены при недостаточной функции яичников (при нарушении менструального цикла – аменорее[1], дисменорее[2], при посткастрационных расстройствах), для подавления лактации в послеродовом периоде. Эстрогены (например, синэстрол) используют в комплексной терапии больных раком предстательной железы (см. главу 34), а также раком молочной железы (у женщин стар-

[1] Отсутствие менструаций в период половой зрелости. От греч. *a* – отрицание, *men* – месяц, *rheo* – теку.

[2] Нарушение менструаций. *Dis* (греч.) – приставка, обозначающая нарушение функций.

ше 60 лет). Эстрогены входят в состав комбинированных контрацептивных средств (см. ниже).

Заместительная гормональная терапия широко используется при климактерических расстройствах или при хирургическом удалении яичников. С этой целью применяют либо чисто эстрогенные препараты – прогинова-21 (содержит эстрадиола валерат), климара (пластырь, содержащий эстрадиол и обеспечивающий необходимый эффект в течение 7 дней), либо сочетания эстрогенов с гестагенами (гестагены добавляют для предотвращения гиперплазии эндометрия, которую вызывают эстрогены). Одним из таких комбинированных препаратов является климонорм (9 таблеток содержат эстрадиола валерат, 12 таблеток содержат эстрадиола валерат + левоноргестрел). В этом препарате дозы эстрогена и гестагена подобраны таким образом, чтобы сохранить положительное влияние эстрогенов на обмен липидов, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, усилить их антирезорбтивное действие на кости и одновременно обеспечить защиту эндометрия от развития гиперпластических процессов.

В пременопаузе или при хирургическом удалении яичников в молодом возрасте обычно назначают двухфазные препараты в прерывистом режиме. В постменопаузе целесообразно использовать непрерывный режим приема. Для этого существует препарат климодиен, который содержит равные количества эстрадиола валерата и диеногеста – нового гестагена, который характеризуется благоприятным влиянием на обмен веществ и хорошей переносимостью.

При эстрогенной недостаточности в климактерическом периоде используют также препараты дивина, дивитрен, индивина (содержат эстрадиола валерат + медроксипрогестерона ацетат, но в разных дозах) и дивигель (эстрадиола гемигидрат в форме трансдермального геля).

Проведение заместительной гормонотерапии способствует не только снижению или устранению симптомов климактерия, но и оказывает профилактическое и лечебное действие в отношении остеопороза, который возникает при дефиците эстрогенов.

При длительном применении эстрогенов могут возникать маточные кровотечения. Вместе с тем эстрогены повышают свертываемость крови, что может быть причиной тромбоэмболии. Иногда наблюдаются отеки. При введении эстрогенов внутрь возможны тошнота, рвота, диарея. У мужчин эстрогены вызывают феминизацию[1], снижают либидо[2], половую потенцию.

У женщин в возрасте до 60 лет при опухолях половых органов, молочных желез эстрогены противопоказаны. Их не рекомендуют вводить при эндометрите, склонности к маточным кровотечениям. Следует с осторожностью применять эстрогены при заболеваниях печени, почек.

За последние годы в арсенале практических врачей появилась новая группа препаратов – *антиэстрогенные средства*. Они представляют собой синтетические вещества нестероидной структуры. Принцип их действия заключается в связывании со специфическими рецепторами, благодаря чему они подавляют эффекты эстрогенов (схема 20.3). В частности, они блокируют эстрогенные рецепторы, участвующие в регуляции функции гипоталамуса (высвобождение рилизинг-факторов лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) и гипофиза (высвобождение гонадотропных гормонов). При этом нарушается отрицательная обратная связь и эта система активируется. В результате возраста-

[1] Развитие у мужчины женских вторичных половых признаков.

[2] *Libido* (лат.) – влечение (половое).

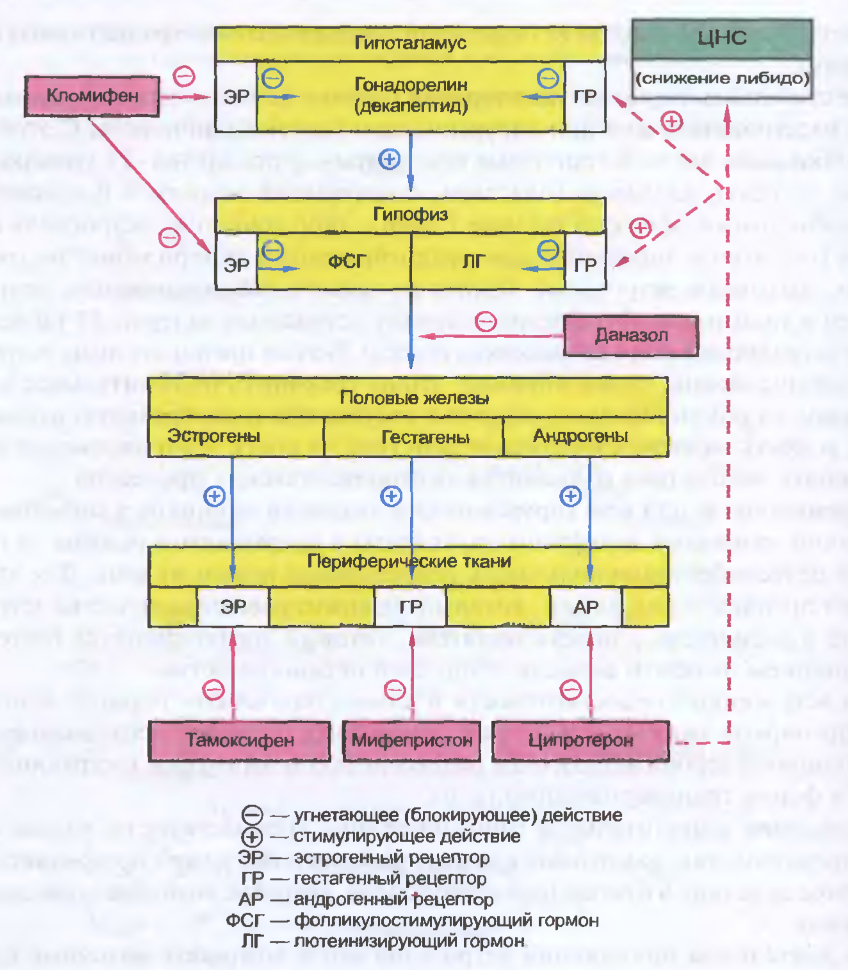


Схема 20.3. Основная направленность действия антагонистов половых гормонов на репродуктивную систему.

ет выделение гонадотропных гормонов, что приводит к увеличению размера яичников и повышению их функции. Исходя из этого, подобные препараты, например кломифена цитрат (клостильбегит), применяют в случае бесплодия у женщин. Кроме того, антиэстрогенные средства тамоксифен и торемифен (фарестон) используют при лечении рака грудной железы (см. главу 34).

б) Гестагенные (прогестагенные) и антигестагенные препараты

Все гестагены[1] являются стероидами. В качестве лекарственных препаратов используют прогестерон[2] или его синтетические производные — оксипрогестерона капронат, медроксипрогестерона ацетат и прегнин. Кроме того, синтезированы препараты с гестагенной активностью, являющиеся производными тестостерона, — норгестрел, норэтиндрон, норэтистерон, диметистерон и др.

Прогестерон влияет на эндометрий, подготавливая его к имплантации яйцеклетки (пролиферативная фаза переходит в секреторную). Он подавляет

[1] От лат. *gesto* — нести (имеется в виду сохранение беременности).
[2] Для лечебных целей получают синтетически.

возбудимость миометрия, предупреждает овуляцию, способствует разрастанию железистой ткани молочных желез. Назначают внутримышечно, вводят ежедневно. При приеме внутрь он неэффективен.

К гестагенам длительного действия относится оксипрогестерона капронат (гидроксипрогестерона капронат, гормофорт). Действие его наступает медленнее и продолжается 7–14 дней. Вводят внутримышечно в масляных растворах. Длительно действующим препаратом является также медроксипрогестерона ацетат. Вводят внутримышечно 1 раз в 14 дней. Назначают также энтерально.

Прегнин (этистерон) уступает по активности прогестерону в 5–15 раз. Эффективен при приеме внутрь. Назначают обычно сублингвально. Таблетку держат под языком до полного рассасывания.

Производные тестостерона, обладающие гестагенной активностью (норэтинодрел и др.), предназначены для энтерального введения. Продолжительность их действия 1–3 дня.

Применяют гестагены при недостаточности функции желтого тела для профилактики выкидыша (в первой половине беременности), при нарушениях менструального цикла. Широко используются в качестве контрацептивных средств.

Созданы антагонисты гестагенных гормонов – *антигестагенные средства*. Некоторые из них внедрены в практическую медицину. Одним из таких препаратов является стероидное производное мифепристон (RU 486). Он связывается с гестагенными рецепторами (например, матки), препятствуя действию гестагенов (прогестерона и др.). Гестагенной (агонистической) активностью мифепристон не обладает. В экспериментах на животных у мифепристона был отмечен антагонизм с глюкокортикоидами. В медицинской практике в основном используют способность мифепристона вызывать аборт. В этих случаях чем раньше назначен мифепристон после наступления беременности, тем выше его эффективность. Для прерывания беременности по медицинским показаниям мифепристон часто назначают в сочетании с простагландинами. Это мотивируется тем, что на фоне мифепристона чувствительность миометрия к простагландинам повышается. Поэтому оба препарата применяют в небольших дозах, что позволяет существенно уменьшить частоту побочных эффектов каждого из них. Антигестагенные средства могут быть также использованы для нормализации менструального цикла.

в) Противозачаточные (контрацептивные) средства для энтерального применения и имплантации

Эта группа препаратов применяется для регуляции рождаемости. Их используют не только для предупреждения нежелательной беременности, но и для планирования времени наступления беременности в зависимости от состояния здоровья и возраста родителей, интервалов между родами, числа имеющихся в семье детей и т.д.

Существуют различные противозачаточные средства и схемы их энтерального применения. Наиболее приемлемыми препаратами, обладающими высокой эффективностью и относительно малой выраженностью побочных эффектов, являются следующие:

1) комбинированные эстроген-гестагенные препараты;

2) препараты, содержащие микродозы гестагенов.

Из эстрогенных препаратов обычно используют этинилэстрадиол. Набор гестагенов довольно разнообразен. Большинство из них относятся к производным

тестостерона (норэтиндрон, норгестрел, левоноргестрел и др.). Выделяют монофазные препараты, в которых дозы эстрогенов и гестагенов постоянны (микрогинон, минизистон, фемоден, диане-35, жанин, логест, регулон, новинет и др.), а также двух- и трехфазные препараты. В последних двух случаях пациентка получает в течение менструального цикла таблетки, в которых варьирует содержание эстрогенов и гестагенов. Это позволяет подбирать оптимальные дозы гормонов, которые обеспечивают колебания их концентраций в крови, наблюдаемые в течение обычного менструального цикла. Такая методика позволяет уменьшить частоту побочных эффектов. К двухфазным препаратам относится антеовин, к трехфазным — триквилар, тризистон, три-регол и др.

Механизм действия препаратов связывают с тем, что они подавляют овуляцию. Происходит это в результате угнетения продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза и гипоталамического гормона, стимулирующего их биосинтез и высвобождение. Это соответствующим образом отражается на состоянии яичников, которое становится аналогичным таковому при менопаузе. В эндометрии происходят изменения, препятствующие имплантации яйцеклетки (преждевременная регрессия в пролиферативной фазе и др.). Меняется также состав цервикальной слизи, что приводит к снижению активности сперматозоидов.

Эстроген-гестагенные препараты обеспечивают практически 100% контрацептивный эффект. При 28-дневном цикле их назначают с 5-го дня менструального цикла и принимают в течение 21 дня. После прекращения приема этих препаратов репродуктивная функция восстанавливается. Период восстановления зависит от длительности применения контрацептивов и особенностей организма. При длительном использовании контрацептивов этот период может продолжаться несколько месяцев. Применение этих препаратов до беременности, по имеющимся наблюдениям, не сказывается отрицательно на плоде.

Побочные эффекты наблюдаются чаще в начале применения препаратов (в первые 1—2 мес). Затем частота их снижается и достигает 5—10%. Наиболее типичны следующие побочные эффекты: повышение свертываемости крови (риск тромбоза вен и тромбоэмболии), нарушение функций печени, снижение устойчивости к глюкозе, головная боль, головокружение, уплотнение («нагрубание») грудных желез, изменение либидо, тошнота, рвота, кровянистые выделения в межменструальном периоде, увеличение массы тела и др.

Эстроген-гестагенные контрацептивы противопоказаны при тромбоэмболических заболеваниях, нарушениях мозгового кровообращения, опухолях репродуктивной системы, грудных желез, при выраженной дисфункции печени, сахарном диабете, психозах.

Следует учитывать, что эстроген-гестагенные препараты применяют не только как противозачаточные средства, но и с лечебной целью. Так, их используют при нарушениях менструального цикла, при полипозе, эндометриозе и других гинекологических заболеваниях.

Вторая группа противозачаточных средств включает только гестагены в малых дозах. К ним относятся континуин, микролют и др. Механизм их действия не совсем ясен. Считают, что гестагенные контрацептивы изменяют состав и количество цервикальной слизи, снижая проникновение через нее сперматозоидов. Установлено также снижение скорости транспорта яйцеклетки по фаллопиевым (маточным) трубам. Кроме того, отмечены изменения со стороны эндометрия, препятствующие имплантации яйцеклетки. Вместе с тем не ис-

ключено, что определенное значение имеет умеренное угнетение гипоталамо-гипофизарной системы. Контрацептивная эффективность этой группы препаратов несколько ниже, чем комбинированных эстроген-гестагенных препаратов. Отсутствие эстрогенов и низкие дозы гестагенов объясняют меньшую выраженность или отсутствие у них ряда побочных эффектов, свойственных эстроген-гестагенным контрацептивам, например влияния на обмен веществ, способности вызывать тромбофлебиты.

Основные побочные эффекты – появление нерегулярного менструального цикла и межменструальных кровянистых выделений. Иногда возникают тошнота, головная боль, депрессия и др. Однако в целом побочные эффекты значительно менее выражены, чем при использовании эстроген-гестагенных контрацептивов.

Репродуктивная функция восстанавливается обычно через 3 мес после прекращения приема гестагенных контрацептивов.

Для снижения системных побочных эффектов гестагенов предложен препарат мирена, представляющий собой внутриматочную гормоновысвобождающую систему. В ее состав входит контейнер, из которого непрерывно в течение 5 лет высвобождается левоноргестрел, который оказывает местное контрацептивное действие, уплотняя секрет шейки матки и подавляя процесс имплантации яйцеклетки в эндометрий. Мирена характеризуется высокой контрацептивной надежностью и особенно подходит женщинам, страдающим меноррагиями и дисменореей вследствие снижения частоты и объема менструальных кровотечений.

Имеются также препараты, содержащие большие дозы эстрогенов или гестагенов[1], которые применяют в первые 24–48 ч после полового сношения (так называемые посткоитальные контрацептивы), например постинор (содержит левоноргестрел).

Исследования по совершенствованию противозачаточных средств продолжаются. Основные задачи сводятся к уменьшению побочных эффектов препаратов при 100% контрацепции и созданию препаратов с различной продолжительностью действия. Большой интерес вызывают контрацептивные препараты-депо пролонгированного действия (например, гестаген медроксипрогестерона ацетат; вводят 1 раз в 3 мес). Созданы также силастиковые капсулы с гестагенами (норплант, содержащий левоноргестрел) *для подкожной имплантации* (1 капсула обеспечивает контрацепцию в течение 5 лет).

Проводятся поиски контрацептивных средств и для мужчин. Такие вещества должны подавлять сперматогенез и созревание спермы. Так, из хлопкового масла получен препарат госсипол. Однако частота побочных эффектов (например, гипокалиемия) при его использовании чрезмерно велика, а у 20% мужчин развивается необратимое бесплодие. Созданы также препараты, влияющие на гипоталамо-гипофизарную регуляцию функции мужских половых желез. Наибольшее внимание привлекает возможность избирательного подавления высвобождения фолликулостимулирующего гормона гипофиза, оказывающего стимулирующее влияние на семенники (сперматогенез) и не изменяющего продукцию тестостерона (см. схему 20.1). Подобный тип действия присущ ингибину, выделенному из семенной жидкости мужчин.

---

[1] Поэтому использовать их надо точно в соответствии с инструкцией (обычно до 4 раз в месяц). В противном случае можно вызвать серьезный гормональный дисбаланс.

20.7.2. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ (АНДРОГЕНЫ)[1] И АНТИАНДРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

В мужских половых железах интерстициальными клетками Лейдига (гландулоциты яичка) вырабатывается гормон тестостерон (стероидное соединение). Значительная часть тестостерона превращается во многих органах (например, в предстательной железе) в дигидротестостерон, обладающий наибольшим аффинитетом к андрогенным рецепторам, которые локализуются внутриклеточно. Принцип рецепторного действия андрогенов аналогичен таковому других стероидов.

Под влиянием тестостерона развиваются половые органы и вторичные половые признаки, контролируется сперматогенез. Тестостерон оказывает также выраженное влияние на белковый обмен, способствуя синтезу белка (так называемое анаболическое[2] действие), увеличивает реабсорбцию в почечных канальцах воды, ионов кальция, натрия, хлора и др. Продукция тестостерона регулируется гонадотропным (лютеинизирующим) гормоном передней доли гипофиза. В печени из тестостерона образуется андростерон (в 10 раз менее активен), обнаруживаемый в моче. В плазме крови примерно 65% циркулирующего тестостерона связано со специфическим глобулином, синтезируемым в печени.

Активность андрогенов иногда определяется биологическим путем. Испытуемый препарат вводят кастрированному петуху и наблюдают за восстановлением атрофированных при кастрации гребня и бородки. Одна единица действия (1 ЕД) соответствует активности 0,1 мг кристаллического андростерона.

В медицинской практике широко применяют эфиры тестостерона: тестостерона пропионат и тестэнат (тестостерона энантат), получаемые синтетическим путем (см. химические структуры). Оба препарата обладают выраженной андрогенной и анаболической активностью. Тестэнат отличается от тестостерона пропионата более медленным развитием эффекта, но значительно большей его продолжительностью. Тестостерона пропионат вводят 1 раз в 2 дня, тестэнат – 1 раз в 3–4 нед. Оба препарата выпускают в масляных растворах для внутримышечных инъекций. При введении внутрь они малоэффективны, так как быстро разрушаются в печени.

Синтетический андроген метилтестостерон по химическому строению и биологическому действию аналогичен тестостерону, но в несколько раз уступает последнему по активности. Преимуществом метилтестостерона является его эффективность при приеме внутрь. Наиболее рационально его сублингвальное введение в виде таблеток, которые держат под языком до полного их рассасывания.

Применяют препараты с андрогенной активностью при недостаточной функции мужских половых желез (при половом недоразвитии, импотенции и других нарушениях), а также у женщин при раке молочной железы и яичников (у женщин до 60 лет), при дисменорее, климактерических расстройствах.

Андрогены могут вызывать побочные эффекты. У женщин наблюдается маскулинизирующий[3] эффект (вирилизм[4]) – огрубение голоса, рост волос по мужскому типу и др. Возможна задержка в организме избыточных количеств воды и ионов натрия. Метилтестостерон может вызвать желтуху.

---

[1] От греч. *andros* – мужчина, *genos* – род.
[2] От греч. *anabole* – подъем.
[3] От лат. *masculinus* – мужской.
[4] От лат. *virilis* – мужской.

Химические структуры некоторых андрогенных препаратов, антиандрогенов и анаболических стероидов

Андрогенные препараты

Тестостерона пропионат

Тестэнат

Антиандрогенные препараты

Флутамид

Ципротерона ацетат

Финастерид

Анаболические стероиды

Феноболин

Ретаболил

Метандростенолон

Созданы и *антагонисты андрогенных гормонов.* В принципе продукцию тестостерона можно уменьшить с помощью препарата гормона гипоталамуса гонадорелина или его синтетического аналога леупрорелина, если создавать их постоянную высокую концентрацию в организме (при этом способе дозирования они подавляют продукцию гонадотропных гормонов передней доли гипофиза). Эти препараты можно использовать при гиперплазии предстательной железы.

Способностью подавлять биосинтез андрогенов обладают также противогрибковые средства кетоконазол и его аналоги (за счет ингибирования цитохрома Р-450, участвующего в синтезе стероидов) и спиронолактон.

Однако в качестве антагонистов андрогенов наибольшее внимание привлекли две группы веществ:

1) блокаторы андрогенных рецепторов (ципротерона ацетат, флутамид);

2) ингибиторы 5α-редуктазы, угнетающие превращение тестостерона в дигидротестостерон (финастерид).

Ципротерона ацетат является производным прогестерона, т.е. относится к числу стероидов. Блокируя андрогенные рецепторы, чувствительные к тестостерону (дигидротестостерону), в периферических тканях-«мишенях» препарат подавляет сперматогенез. После прекращения его введения сперматогенез восстанавливается примерно через 4 мес. Блокируя андрогенные рецепторы в ЦНС, он снижает половое влечение и может вызвать импотенцию. Помимо антиандрогенного действия, ципротерона ацетат обладает некоторой гестагенной активностью, что является причиной снижения продукции гонадотропных гормонов и, следовательно, андрогенов мужскими половыми железами. Одновременно с тестостероном в плазме снижается содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Применяют ципротерона ацетат при тяжелом гирсутизме у женщин, при акне, гиперплазии предстательной железы, при гиперсексуальности у мужчин.

Об антиандрогенном препарате нестероидной структуры флутамиде см. в главе 34.

Одним из ингибиторов 5α-редуктазы является финастерид. По химическому строению это гетероциклический стероид (4-азастероид). Указанный фермент способствует переходу тестостерона в дигидротестостерон, что постоянно происходит в ряде тканей (например, в предстательной железе, волосяных фолликулах; рис. 20.7). Имеются данные о том, что при гиперплазии простаты в ней увеличивается содержание дигидротестостерона. Взаимодействие последнего с андрогенными рецепторами в предстательной железе, по-видимому, стимулирует продукцию факторов роста, которые способствуют ее гипертрофии. Являясь конкурентным ингибитором 5α-редуктазы, локализующейся в мембране

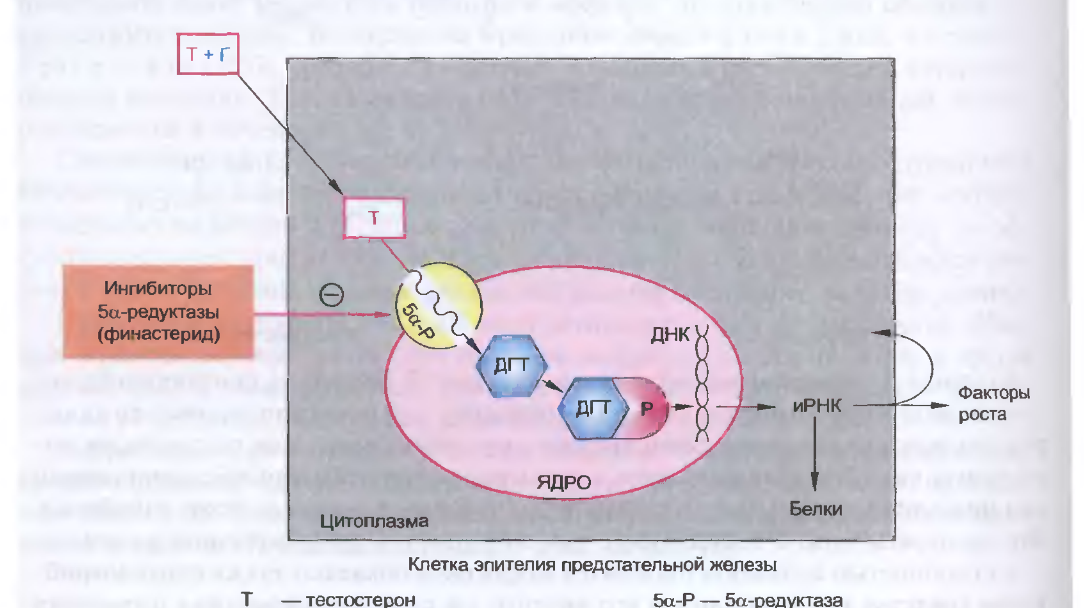


Рис. 20.7. Схема локализации действия ингибиторов 5α-редуктазы.

ядер клеток, финастерид снижает внутриклеточное содержание дигидротестостерона в простате, а также его концентрацию в плазме крови. Основное применение – лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Препарат уменьшает размеры железы и примерно у 1/3 пациентов улучшает процесс мочеотделения. На половую потенцию и либидо он обычно не влияет.

Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта (около 60%). Метаболизируется в печени. $t_{1/2} \sim 8$ ч. Действие сохраняется до 24 ч. Выделяется почками и кишечником.

Весьма эффективен при этой патологии и дутастерид (аводарт), ингибирующий обе изоформы 5α-редуктазы (финастерид ингибирует преимущественно 2-й тип).

20.7.3. АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Как уже отмечалось, андрогены усиливают синтез белка, т.е. обладают анаболической активностью. Это проявляется в увеличении массы скелетных мышц, ряда паренхиматозных органов, костной ткани. Общая масса тела при этом возрастает. Задерживается выделение из организма азота, фосфора и кальция. Использование анаболического действия препаратов гормонов мужских половых желез лимитирует их андрогенная активность. Поэтому были созданы синтетические средства, у которых преобладают анаболические свойства при менее выраженной андрогенной активности. Они являются стероидными соединениями. Исходя из основного биологического действия и структуры этих соединений, их назвали ***анаболическими стероидами***.

Активность этих препаратов можно устанавливать биологическим путем. Один из методов основан на определении увеличения массы *m. levator ani* у кастрированных крыс.

В медицинской практике используют ряд анаболических стероидов. К активным длительно действующим препаратам относятся феноболин (нандролона фенилпропионат, дураболин, нероболил) и ретаболил (нандролона деканоат, декадураболин). Феноболин действует в течение 7–15 дней, ретаболил – 3 нед. Эффект их развивается постепенно (для феноболина через 1–2 дня, для ретаболила через 2–3 дня). Вводят препараты внутримышечно в масляном растворе.

Непродолжительное действие оказывает метандростенолон (дианабол, неробол). Его назначают в таблетках ежедневно 1–2 раза в сутки.

Синтезированы и другие анаболические стероиды – оксандролон, станозол, этилэстренол, силаболин.

Анаболические стероиды способствуют синтезу белков. При их применении улучшается аппетит, увеличивается масса тела. При остеопорозе ускоряется кальцификация костей. Благоприятное влияние оказывают эти вещества на процессы регенерации.

Используют анаболические стероиды при кахексии, астении, длительном применении глюкокортикоидов, после лучевой терапии, при остеопорозе, для стимуляции регенераторных процессов (например, при костных переломах).

При применении указанных препаратов возможны побочные эффекты, связанные с их гормональной активностью. Маскулинизирующее влияние у женщин обычно выражено в небольшой степени. Могут отмечаться тошнота, отеки, избыточное отложение кальция в костной ткани, иногда нарушение функции печени. Противопоказаны анаболические стероиды во время беременности, в период лактации, при раке предстательной железы, заболеваниях печени.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза[1] для взрослых; путь введения	Форма выпуска
	Эстрогенные препараты	
Эстрон – *Oestronum*	Внутримышечно 5000–10 000 ЕД	Ампулы по 1 мл 0,05% и 0,1% раствора в масле (5000 и 10 000 ЕД в 1 мл)
Эстрадиола дипропионат – *Oestradioli dipropionas*	Внутримышечно 0,001 г 1 раз в 3–5 дней	Ампулы по 1 мл 0,1% раствора в масле
Этинилэстрадиол – *Aethinyloestradiolum*	Внутрь 0,00005–0,0001 г	Таблетки по 0,00001 и 0,00005 г
Синэстрол – *Synoestrolum*	Внутрь и внутримышечно 0,001 г	Таблетки по 0,001 г; ампулы по 1 мл 0,1% и 2%[2] раствора в масле
	Гестагенные препараты	
Прогестерон – *Progesteronum*	Внутримышечно 0,005–0,015 г	Ампулы по 1 мл 1% и 2,5% раствора в масле
Оксипрогестерона капронат – *Oxyprogesterone capronate*	Внутримышечно 0,0625–0,25 г	Ампулы по 1 мл 12,5% и 25% раствора в масле
Прегнин – *Praegninum*	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,01 г
	Андрогенные препараты	
Тестостерона пропионат – *Testosteroni propionas*	Внутримышечно 0,01–0,025 г	Ампулы по 1 мл 1% и 5% раствора в масле
Тестэнат – *Testoenatum*	Внутримышечно 0,1–0,2 г 1 раз в 15 дней	Ампулы по 1 мл 10% раствора в масле
Метилтестостерон – *Methyltestosteronum*	Сублингвально 0,005–0,02 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г
	Анаболические стероиды	
Феноболин – *Phenobolinum*	Внутримышечно 0,025–0,05 г 1 раз в 7–10 дней	Ампулы по 1 мл 1% и 2,5% раствора в масле
Ретаболил – *Retabolil*	Внутримышечно 0,025–0,05 г 1 раз в 2–3 нед	Ампулы по 1 мл 5% раствора в масле
Метандростенолон – *Methandrostenololum*	Внутрь 0,005 г	Таблетки по 0,001 и 0,005 г

[1] Дозы подбираются индивидуально.
[2] Для лечения злокачественных новообразований.

Глава 21
ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Участие витаминов в обмене веществ обусловлено в значительной степени тем, что многие из них являются коферментами или их составной частью.

Большинство витаминов в организме не синтезируется. Источником их обычно являются пищевые продукты. В тканях организма синтезируются лишь витамин D_3 (в коже при воздействии ультрафиолетовых лучей) и никотинамид (из триптофана). Ряд витаминов (витамин K и др.) образуются микроорганизмами в

толстой кишке. При определенных условиях может развиваться более или менее выраженная недостаточность витаминов (гиповитаминоз, авитаминоз). Наиболее часто причиной недостаточности является низкое содержание витаминов в пище. Кроме того, некоторые патологические изменения функции пищеварительного тракта могут нарушать всасывание витаминов. В ряде случаев гиповитаминоз возможен при повышенной потребности организма в витаминах (например, при беременности, тиреотоксикозе, лихорадке).

Восполнить недостаточность витаминов можно назначением диеты с соответствующим содержанием овощей, фруктов, продуктов животного происхождения. Это, несомненно, самый удобный и простой путь устранения гиповитаминоза, тем более что в пище содержится комплекс витаминов. Однако дозировка витаминов при этом трудноопределима. Использование пищевых витаминов малоэффективно, если нарушено всасывание витаминов.

Важную роль в лечении гипо- и авитаминоза играют витаминные препараты, выпускаемые фармацевтической промышленностью. Они удобны во многих отношениях. Прежде всего их получение не зависит от времени года. Витаминные препараты можно точно дозировать. Они могут быть использованы и парентерально, если энтеральное введение не дает необходимого эффекта. Следует, однако, учитывать возможность гипервитаминоза – отравления витаминными препаратами (особенно жирорастворимыми).

Препараты витаминов подразделяют на 2 группы[1] (табл. 21.1 и 21.2):

1) препараты водорастворимых витаминов;
2) препараты жирорастворимых витаминов.

Таблица 21.1. Водорастворимые витамины

Буквенное обозначение	Название и синонимы	Название коферментов, в которые входят витамины	Примерная суточная потребность для взрослых, мг	Лекарственный препарат
1	2	3	4	5
B_1	Тиамин (антиневритический витамин, аневрин)	Тиаминпирофосфат	1,2	Тиамина бромид Тиамина хлорид
B_2	Рибофлавин (стимулятор роста)	Флавинмононуклеотид (ФМН), флавинаденин-динуклеотид (ФАД)	1,3	Рибофлавин
PP	Кислота никотиновая, никотинамид (ниацин, противопеллагрический витамин, витамин B_3)	Никотинамидаденин-нуклеотид (НАД), никотинамидаденин-нуклеотидфосфат (НАДФ)	16,0	Кислота никотиновая Никотинамид
B_5	Кислота пантотеновая	Кофермент А	5,0	Кальция пантотенат
B_6	Пиридоксин (адермин)	Пиридоксальфосфат	1,6	Пиридоксина гидрохлорид

[1] Иногда, помимо витаминов, выделяют так называемые витаминоподобные соединения. К последней группе относят холин, кислоту липоевую, кислоту оротовую, кислоту пангамовую, инозит, кислоту парааминобензойную, карнитин и витамин U.

Продолжение табл. 21.1.

1	2	3	4	5
B_{12}	Цианокобаламин (противоанемический витамин)	Кофермент B_{12} Метилкобаламин	0,001–0,002	Цианокобаламин
B_c	Кислота фолиевая (фолацин, птероилглутаминовая кислота, противоанемический витамин)	Тетрагидрофолиевая кислота	0,4	Кислота фолиевая
C	Кислота аскорбиновая (противоцинготный витамин, противоскорбутный витамин)	*	60–100	Кислота аскорбиновая
P	Биофлавоноиды (витамин проницаемости)		30–50	Рутин Кверцетин

* Входит в состав окислительно-восстановительной системы.

Таблица 21.2. Жирорастворимые витамины

Буквенное обозначение	Название и синонимы	Примерная суточная потребность для взрослых	Лекарственный препарат
A	Ретинол (аксерофтол, антиксерофтальмический витамин)	0,8–1,0 мг (4000–5000 МЕ)	Ретинола ацетат (пальмитат) Рыбий жир
D_2	Эргокальциферол (противорахитический витамин)	~ 10 мкг (400 МЕ)[1]	Эргокальциферол Рыбий жир
D_3	Холекальциферол (противорахитический витамин)	«	Холекальциферол
E	Токоферол (противостерильный витамин)	15 мг	Токоферола ацетат
K_1	Филлохинон (антигеморрагический витамин)	40–80 мкг	Фитоменадион (витамин K_1)
K_2	Менахинон (антигеморрагический витамин, фарнохинон)		

[1] 10 мкг эргокальциферола соответствуют 400 МЕ. У человека витамины D_2 и D_3 примерно эквиэффективны.

21.1. ПРЕПАРАТЫ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

К этой группе относится значительное число витаминов, в том числе витамины группы В, витамин С и др. (см. табл. 21.1).

Тиамин (витамин B_1) в больших количествах содержится в отрубях семян хлебных злаков, рисе, горохе, дрожжах и других продуктах растительного и животного происхождения.

Тиамин, всасываясь из кишечника, фосфорилируется и превращается в тиаминпирофосфат (см. структуры). В этой форме он является коферментом декарбоксилаз, участвуюших в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α-кетоглутаровой), а также транскетолазы, участвующей в

пентозофосфатном пути распада глюкозы. При недостаточности тиамина резко нарушаются углеводный обмен, а затем и другие виды метаболизма. В крови и тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислоты.

B_1-гиповитаминоз приводит к развитию полиневрита, мышечной слабости, нарушению чувствительности. В тяжелых случаях недостаточности этого витамина (при заболевании бéри-бéри) могут возникать парезы и параличи. Нарушаются также функции сердечно-сосудистой системы. Нередко развивается сердечная недостаточность, которая сопровождается тахикардией, дилатацией сердца, отеками. Наблюдаются и диспепсические явления.

При парентеральном введении солей тиамина (в мышцу) биодоступность препаратов достаточно высокая. Из кишечника их всасывание лимитировано. Следует учитывать, что при повышенной щелочности среды тиамин разрушается. Определенные количества тиамина депонируются в тканях. Из организма тиамин и продукты его превращения выделяются почками.

Применяют тиамин при его недостаточности, при неврите, невралгиях, парезах, радикулите, при ряде кожных заболеваний, а также при патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы.

Для практического применения выпускают тиамина бромид и тиамина хлорид[1] (назначают внутрь и парентерально).

Токсические эффекты при применении препаратов тиамина обычно не возникают. Иногда наблюдаются аллергические реакции.

Рибофлавин[2] (витамин B_2) содержится в больших количествах в печени, почках, яйцах, молочных продуктах, дрожжах, зерновых злаках.

Всасываясь из кишечника, рибофлавин при участии АТФ фосфорилируется и превращается в следующие коферментные формы (см. структуры): ФМН и ФАД. Оба кофермента принимают участие в окислительно-восстановительных процессах в составе дегидрогеназ и оксидаз. Группу ферментов, в состав которых входит рибофлавин, обычно называют флавиновыми ферментами.

При недостаточности рибофлавина развивается ангулярный стоматит (хейлоз) — образуются трещины в углах рта, на губах. Наблюдаются также глоссит (сосочки языка сглажены, цвет языка пурпурный с синеватым оттенком), поражение кожи у носа и около ушных раковин. Типичен васкулярный кератит (расширение сосудов конъюнктивы вокруг роговиц). Возникают светобоязнь, слезотечение. Иногда наблюдается нарушение зрения в темноте (гемералопия). Недостаточность рибофлавина нередко приводит к анемии.

Из желудочно-кишечного тракта рибофлавин всасывается хорошо. В значительных количествах депонируется в тканях. Выделяется почками.

Применяют рибофлавин при его недостаточности, а также при кератите, конъюнктивите, ирите, при ряде кожных и инфекционных заболеваний, лучевой болезни. Назначают внутрь и местно. Парентерально используют рибофлавина мононуклеотид.

Токсические эффекты при применении рибофлавина не отмечаются.

Кислоту никотиновую и никотинамид обозначают как **витамин PP[3]**. Имеются данные о том, что в организме кислота никотиновая превращается в амид кислоты

---

[1] Выпускают также препарат кокарбоксилазу (тиаминпирофосфат, котиамин), представляющий собой дифосфорный эфир тиамина. Является коферментом карбоксилазы. Применяют при нарушениях ритма сердечных сокращений, недостаточности коронарного кровообращения, при ацидозе разной этиологии, в случае коматозного и прекоматозного состояний, связанных с сахарным диабетом. При B_1-гипо- и авитаминозах не назначают. Вводят внутримышечно и внутривенно.

[2] От лат. *flavus* — желтый.

[3] *Pellagra preventing* (англ.) — предупреждающий пеллагру.

Химические структуры тиамина, рибофлавина и их коферментных форм

NH_2 … CH_2—$\overset{+}{N}$ … CH_3 … H_3C … S … CH_2—CH_2OR

Тиамин (витамин B_1) R = H

Тиамин-дифосфат R = —P(=O)(OH)—O—P(=O)(OH)—OH

(остатки фосфорной кислоты)

D-Рибитол (R=H)

CH_2—C(H)(OH)—C(H)(OH)—C(H)(OH)—CH_2OR

H_3C, H_3C, N, N, O, NH, N, O

6,7-Диметилизоаллоксазин

Рибофлавин (витамин B_2) R=H

Рибофлавин-фосфат (ФМН) R=—P(=O)(OH)—OH

(остаток фосфорной кислоты)

Флавин-аденин-динуклеотид (ФАД) R=—P(=O)(OH)—O—P(=O)(OH)—OCH_2 … NH_2, N, N, N, N, O, H, H, H, H, OH OH

(остаток фосфорной кислоты) (остаток адениловой кислоты)

никотиновой. Последний участвует в образовании двух важных коферментов (см. структуры): никотинамидадениндинуклеотида НАД (кодегидраза I) и НАДФ (кодегидраза II). С дегидрогеназами они участвуют в окислительных процессах, являясь на определенном этапе дыхания акцепторами водорода (протонов) и электронов.

Никотинамид частично образуется в организме из триптофана. При отсутствии в пище витамина РР развивается пеллагра[1]. Основными ее симптомами являются диарея, дерматит (характерно воспаление открытых поверхностей кожи) и

[1] *Pella agra* (итал.) — шершавая кожа.

деменция[1] (приобретенное слабоумие). Кроме того, отмечаются глоссит (воспаление языка), гастрит и другие симптомы.

Химические структуры никотинамида и его коферментных форм

Никотинамид (витамин PP) R = H

Никотинамид-адениндинуклеотид (НАД) R = ... OR₁

Никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФ) R = " $R_1 = H$; $R_1 = -P(=O)(OH)_2$

Помимо функции витамина, кислота никотиновая обладает также выраженным, но непродолжительным сосудорасширяющим эффектом. Проявляется это покраснением лица, головокружением, снижением артериального давления, тахикардией и др. Никотинамид такими свойствами не обладает. Кислота никотиновая влияет также на липидный обмен, снижая содержание в крови холестерина и свободных жирных кислот (см. главу 22).

Из пищеварительного тракта кислота никотиновая и никотинамид всасываются хорошо. Неизмененные соединения и продукты их превращения выделяются почками.

Применяют кислоту никотиновую и никотинамид внутрь и парентерально при пеллагре, заболеваниях печени, гастрите с пониженной кислотностью, кожных заболеваниях. Кислоту никотиновую иногда назначают при сосудистых спазмах, а также в качестве гиполипидемического средства.

Оба соединения малотоксичны. Кислота никотиновая может вызывать сосудистые реакции, обусловленные расширением сосудов. При ее длительном применении в больших дозах возможно развитие жировой дистрофии печени. Для предупреждения этого осложнения следует пользоваться метионином (аминокислота, способствующая утилизации избытка жира из печени).

Кислота пантотеновая[2] (витамин B_5) в природе имеет очень широкое распространение. Особенно большие ее количества обнаружены в дрожжах, печени, яйцах, икре рыб, зерновых культурах, цветной капусте. Кислота пантотеновая синтезируется микрофлорой кишечника.

Физиологической активностью обладает правовращающий изомер кислоты пантотеновой. В организме он участвует в образовании кофермента А. Значение

[1] От лат. *de* – из, *mens* – ум.

[2] От греч. *pantothen* – повсюду.

последнего в обменных процессах очень велико: он принимает участие в окислении и биосинтезе жирных кислот, в окислительном декарбоксилировании кетокислот (например, пировиноградной, α-кетоглутаровой), в синтезе лимонной кислоты (включаясь в цикл трикарбоновых кислот), кортикостероидов, ацетилхолина. Основная функция кофермента А заключается в том, что он является акцептором и переносчиком кислотных (ацильных) остатков.

Недостаточности кислоты пантотеновой у людей практически не бывает. Если ее вызвать искусственным путем, назначая добровольцам специальную диету, наблюдаются утомляемость, нарушение сна, головная боль, диспепсические расстройства, парестезии, мышечные боли и другие нарушения.

Из желудочно-кишечного тракта кислота пантотеновая всасывается хорошо. В больших количествах обнаруживается в ряде органов: сердце, печени, почках, надпочечниках. Выделяется в неизмененном виде (2/3 – почками, 1/3 – кишечником).

В медицинской практике применяют кальция пантотенат (внутрь, местно и парентерально). Препарат назначают при неврите, невралгиях, некоторых аллергических реакциях, при заболеваниях органов дыхания, язвах, ожогах, при послеоперационной атонии кишечника, для устранения токсических эффектов препаратов стрептомицина, соединений мышьяка и др.

Токсичность кальция пантотената низкая. Из побочных эффектов иногда наблюдаются диспепсические явления.

Витамином B_6 принято обозначать 3 соединения: пиридоксин (пиридоксол), пиридоксаль и пиридоксамин (см. структуры). Для обозначения всей группы обычно используют название первого соединения – *пиридоксин.*

Вещества с B_6-витаминной активностью в больших количествах содержатся в дрожжах, зернах злаков, бобовых культурах, бананах, мясе, рыбе, печени, почках.

Основной коферментной формой, в которую превращаются пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин, является пиридоксальфосфат (кроме того, образуется пиридоксаминфосфат). Пиридоксальфосфат участвует в очень многих процессах азотистого обмена: трансаминировании, дезаминировании и декарбоксилировании аминокислот, метаболизме триптофана, аминокислот, содержащих серу, оксиаминокислот и др.

У взрослых недостаточность витамина B_6 наблюдается редко. Она может возникнуть у детей (наблюдаются судороги, дерматит).

Следует иметь в виду, что причиной недостаточности витамина B_6 может быть длительное лечение противотуберкулезными препаратами из группы гидразидов изоникотиновой кислоты (изониазид и др.), которые угнетают синтез пиридоксальфосфата. Если при этом развиваются периферические невриты, их устраняют с помощью пиридоксина.

Искусственно вызываемая у добровольцев недостаточность витамина B_6 путем назначения специальной диеты сопровождается возникновением себорейного дерматита на лице, глоссита, стоматита, судорог. После введения пиридоксина эти явления проходят.

Из пищеварительного тракта пиридоксин всасывается хорошо. В организме подвергается химическим превращениям. Его метаболиты выводятся почками.

Для медицинской практики выпускают пиридоксина гидрохлорид. Его применяют при недостаточности витамина B_6 на фоне приема гидразидов изоникотиновой кислоты, антибиотиков, при большой физической нагрузке, при токсикозе беременных. Используют препарат также при лечении паркинсонизма, неврита, радикулита, лучевой болезни, гепатита легкой и средней тяжести, ряда

Химические структуры пиридоксина, его аналогов и коферментных форм, фолиевой кислоты и фолатов

Пиридоксин (пиридоксол)	$R=CH_2OH$;	$R^1=H$;
Пиридоксаль	$R=C(=O)H$;	$R^1=H$;
Пиридоксамин	$R=CH_2NH_2$;	$R^1=H$;
Фосфопиридоксаль	$R=C(=O)H$;	$R^1=P(=O)(OH)_2$;
Фосфопиридоксамин	$R=CH_2NH_2$;	$R^1=P(=O)(OH)_2$

Фолиевая кислота
(птероилглутаминовая кислота

5,6,7,8-Тетрагидрофолиевая кислота

Фолиновая кислота
5-формил-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота

(остаток парааминобензойной кислоты)

(остаток глутаминовой кислоты)

кожных заболеваний. Вводят его внутрь и парентерально. Переносится препарат хорошо. Иногда возникают аллергические реакции.

Наряду с пиридоксином по тем же показаниям используют его коферментную форму **пиридоксальфосфат**.

Кислота фолиевая[1] (кислота птероилглутаминовая) состоит из 3 структурных элементов: птеридинового производного, парааминобензойной кислоты и L-глутаминовой кислоты[2]. Наибольшие количества кислоты фолиевой находятся в свежих овошах (салат, шпинат, помидоры, морковь), печени, почках, яйцах, сыре и других продуктах. Синтезируется микрофлорой кишечника.

В печени кислота фолиевая превращается в активную коферментную форму – 5,6,7,8-тетрагидрофолиевую кислоту (см. структуры). Основная функция последней заключается в присоединении и переносе одноуглеродных групп (формильной[3], метильной, оксиметильной и метиленовой).

Тетрагидрофолиевая кислота участвует в синтезе пуринов, опосредовано – в синтезе пиримидинов, превращениях ряда аминокислот, обмене гистидина, синтезе метионина, т.е. в метаболизме нуклеиновых кислот и белков.

При недостаточности кислоты фолиевой развивается макроцитарная анемия. Могут быть лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Поражается пищеварительный тракт (возникают глоссит, стоматит, язвенный гастрит, энтерит).

Кислота фолиевая всасывается из тонкой кишки. В плазме основная ее часть находится в связанном состоянии. В больших количествах она депонируется в печени. В значительных концентрациях обнаруживается в ликворе. Продукты превращения кислоты фолиевой выделяются почками.

Применяют кислоту фолиевую при макроцитарной анемии (см. главу 18), мегалобластических анемиях у детей и беременных, при спру и т.д. Вводят препарат внутрь.

Говоря о **витамине B_{12}**, обычно имеют в виду цианокобаламин (см. химическую структуру). Однако активностью витамина B_{12} обладает и ряд других аналогов и производных цианокобаламина (в том числе природного происхождения). Таким образом, понятие «витамин B_{12}» приобрело собирательный характер. В особенно больших количествах B_{12} содержится в говяжьей печени и почках. В природе синтезируется только микроорганизмами. Этот путь используется и при промышленном получении витамина B_{12}. Синтез витамина B_{12} микроорганизмами в толстой кишке человека для баланса витамина B_{12} не имеет значения, так как его всасывание происходит главным образом в тонкой кишке.

Основная функция активных коферментных форм витамина B_{12} (кофермента B_{12}[4] и метилкобаламина[5]) – перенос подвижных метильных групп (процесс трансметилирования) и водорода. Благодаря этим процессам осуществляется влияние на обмен белков и нуклеиновых кислот (посредством участия в синтезе метионина, ацетата, дезоксирибонуклеотидов и др.). Витамин B_{12} необходим для процесса кроветворения, образования эпителиальных клеток, функционирования нервной системы (участвует в образовании миелина), роста и процессов регенерации.

При недостаточности цианокобаламина (связанной обычно с патологией желудка и тонкой кишки, нарушающей всасывание цианокобаламина[6]) развивается

---

[1] От лат. *falium* – лист. Название кислоты фолиевой связано с тем, что первоначально она была выделена из листьев шпината.

[2] Родственные кислоте фолиевой соединения, содержащие ядро птероевой кислоты, имеют общее обозначение «фолаты».

[3] 5-Формил-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота известна под названием кислоты фолиновой (цитроворум-фактор). Является одной из активных форм кислоты фолиевой.

[4] Кофермент B_{12} отличается от цианокобаламина отсутствием группы циана, которую замещает 5'-дезоксиаденозид. Химически он обозначается как 5'-дезоксиаденозилкобаламин. Выпускается препарат природного кофермента B_{12} – кобамамид.

[5] У метилкобаламина вместо группы циана находится метильная группа.

[6] Алиментарный авитаминоз цианокобаламина встречается иногда у строгих вегетарианцев.

Химические структуры некоторых витаминных и витаминоподобных препаратов

Кальция пантотенат

Кальция пангамат

Цианокобаламин

Кислота аскорбиновая

Рутин

мегалобластическая анемия (пернициозная, или злокачественная, анемия; анемия Аддисона–Бирмера). Поражаются также пищеварительный тракт (язык становится ярко-красным, гладким, высокочувствительным к химическим раздражителям, отмечаются атрофия слизистой оболочки желудка, ахилия) и нервная система (парестезии, болевые ощущения, нарушение походки).

Всасывается цианокобаламин («внешний фактор Касла») в тонкой кишке. Это происходит после его взаимодействия в желудке с «внутренним фактором Касла». Последний представляет собой гликопротеин, необходимый для абсорбции

цианокобаламина. Если внутренний фактор по каким-либо причинам отсутствует (например, в результате резекции желудка), цианокобаламин следует вводить парентерально. В плазме крови цианокобаламин в основном находится в связанном с белками состоянии. В больших количествах он депонируется в печени. Выделяется преимущественно железами пищеварительного тракта (особенно с желчью), а также почками.

Переносится препарат хорошо. Иногда вызывает повышение свертываемости крови. При превышении обычного числа эритроцитов и лейкоцитов дозу цианокобаламина снижают.

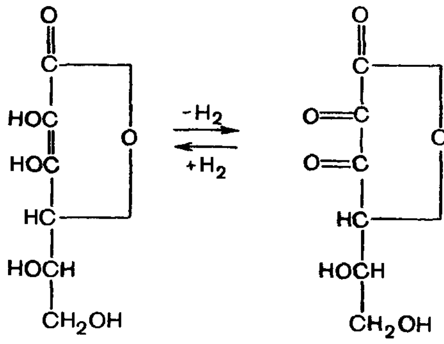
К витаминам группы В ряд авторов относят также **кислоту пангамовую** и **холина хлорид**. Однако правильнее расценивать их как витаминоподобные вещества или физиологически активные биогенные соединения. При недостаточности этих веществ в пище гипо- или авитаминоз у людей не возникает. Неизвестны коферментные формы кислоты пангамовой и холина хлорида. Их участие в биохимических процессах связано с тем, что они являются донаторами метильных групп. Применяют их при заболеваниях печени (циррозе, гепатитах), атеросклерозе, лечении алкоголизма. Кислоту пангамовую назначают также при дистрофических поражениях миокарда, при стенокардии. В качестве препарата кислота пангамовая выпускается в виде кальциевой соли (кальция пангамат), назначаемой внутрь.

Важную биологическую роль играет **кислота аскорбиновая (витамин С)**. Она содержится в значительных количествах в овощах, фруктах, ягодах, хвое, шиповнике, в листьях и ягодах черной смородины. Под влиянием высоких температур, кислорода, аскорбатоксидазы (фермента, содержащегося в растениях), тяжелых металлов (особенно меди) кислота аскорбиновая разрушается. В организме человека она не синтезируется.

Основные эффекты кислоты аскорбиновой связаны с ее участием в окислительно-восстановительных процессах. Последнее осуществляется в результате окисления кислоты аскорбиновой в дегидроаскорбиновую. Процесс этот обратимый и сопровождается переносом атомов водорода.

Кислота аскорбиновая участвует в образовании основного вещества соединительной ткани (включающего мукополисахариды – гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты) и синтезе коллагена, при недостатке которых отмечаются порозность и ломкость сосудов, замедление процесса регенерации. Установлено участие кислоты аскорбиновой в образовании кортикостероидов, в обмене тирозина, превращении кислоты фолиевой в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту, активации ряда ферментов.

Химическая структура аскорбиновой кислоты



L-Аскорбиновая кислота L-Дегидроаскорбиновая кислота

Недостаточность кислоты аскорбиновой приводит к развитию гиповитаминоза, а в тяжелых случаях авитаминоза (цинга, или скорбут). При цинге наблюдаются утомляемость, сухость кожи, геморрагические высыпания на коже (обычно перифолликулярные), гингивит с кровотечением из десен, расшатывание и выпадение зубов, кровоизлияния в мышцы, боли в конечностях, нарушения со стороны внутренних органов (геморрагический энтероколит, плеврит, гипотония, поражения сердца, печени и др.). Снижается сопротивляемость инфекциям, так как, очевидно, страдает иммунитет.

Всасывается кислота аскорбиновая в тонкой кишке. Частично депонируется в тканях (особенно много вещества обнаруживается в надпочечниках). Выделяется с мочой частично в неизмененном виде, но главным образом в виде продуктов превращения (оксалатов).

Применяют кислоту аскорбиновую для профилактики и лечения ее недостаточности, при кровотечениях, инфекциях, интоксикациях химическими веществами, атеросклерозе, лучевой болезни, вялотекущих регенеративных процессах, повышенных нагрузках. Вводят препарат внутрь и парентерально.

В терапевтических дозах кислота аскорбиновая переносится хорошо и побочных эффектов не вызывает. При введении в больших дозах и в течение длительного времени может повреждать островковый аппарат поджелудочной железы и опосредованно (вследствие избыточного образования кортикостероидов) почки. Последнее приводит к повышению артериального давления.

Витамин Р объединяет ряд веществ, относящихся к группе биофлавоноидов[1] (химически являются производными флавона). Содержатся они в цитрусах, плодах шиповника, ягодах черноплодной рябины, зеленых листьях чая и др.

Основной эффект витамина Р заключается в уменьшении проницаемости и ломкости капилляров. Наряду с кислотой аскорбиновой он участвует в окислительно-восстановительных процессах.

При недостаточности витамина Р наблюдается снижение резистентности капилляров, которое устраняют назначением препаратов, обладающих Р-витаминной активностью. В качестве последних используют рутин (3-рутинозид кверцетина, получаемый из зеленой массы гречихи), кверцетин, витамин Р из листьев чайного растения (содержит катехины), витамин Р из цитрусовых и других растений.

Применяют препараты с Р-витаминной активностью (целесообразно в сочетании с кислотой аскорбиновой) при патологических состояниях, сопровождающихся повышением проницаемости сосудов (геморрагическом диатезе, капилляротоксикозе). Назначают внутрь.

К витаминоподобным веществам, растворимым в воде, может быть отнесен также **витамин U**. Химически он представляет собой метилметионинсульфония хлорид. В значительных количествах содержится в спарже, свежих томатах, капусте, сельдерее.

Витамин U оказывает противоязвенное действие[2]. Можно полагать, это связано с тем, что он является донатором метильных групп. Применяют витамин U внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрите, язвенных колитах.

[1] Желтые и оранжевые пигменты растительного происхождения; относятся к классу гликозидов.

[2] С этим связано название витамина. *Ulcus* (лат.) - язва.

21.2. ПРЕПАРАТЫ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

Эта группа витаминов объединяет витамины A, D, E, K (см. табл. 21.2).

Витамин А включает ряд близких по структуре соединений: ретинол (витамин А-спирт, витамин A_1, аксерофтол), дегидроретинол (витамин A_2), ретиналь (ретинен, витамин А-альдегид), ретиноевую кислоту (витамин А-кислота) и их эфиры и пространственные изомеры. Содержится витамин А (в виде эфира-пальмитата) в животных продуктах: рыбьем жире (трески, палтуса, морского окуня), печени, коровьем масле и других молочных продуктах.

В различных растениях и частично в животных продуктах содержатся А-провитамины – каротины[1] (α-, β- и γ-изомеры). В организме они превращаются в витамин А. Наиболее распространенным и наиболее активным изомером является β-каротин. Ферментативное расщепление (гидролиз) 1 молекулы β-каротина приводит к образованию 2 молекул витамина А. Значительные количества каротинов содержатся в моркови, петрушке, щавеле, шпинате, облепихе, красноплодной рябине, шиповнике, абрикосах.

Основная направленность действия витамина А на обмен веществ не выяснена. По-видимому, он играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (за счет большого количества ненасыщенных связей). Имеются данные о том, что витамин А участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов.

Большое значение имеет витамин А для фоторецепции. Об этом свидетельствует то, что при недостаточности витамина А наступает расстройство темновой адаптации, или так называемого сумеречного зрения (подобное состояние обозначают гемералопией, или «куриной слепотой»). Причина последнего заключается в следующем. В сетчатке имеются специальные клетки (палочки), чувствительные к свету слабой интенсивности. Они содержат фоточувствительный пигмент родопсин, состоящий из ретиналя (альдегидная форма витамина А), связанного с белком опсином. Под влиянием света этот комплекс распадается, что вызывает генерацию нервных импульсов. Сначала образуется ряд промежуточных соединений. Заканчивается процесс распада высвобождением ретиналя и опсина. Затем под влиянием фермента дегидрогеназы ретиналь восстанавливается в витамин А. В темноте из витамина А происходит интенсивный ресинтез зрительного пурпура, что повышает остроту зрения при низкой освещенности. Упрощенно основные этапы превращения зрительного пурпура представлены на схеме 21.1.

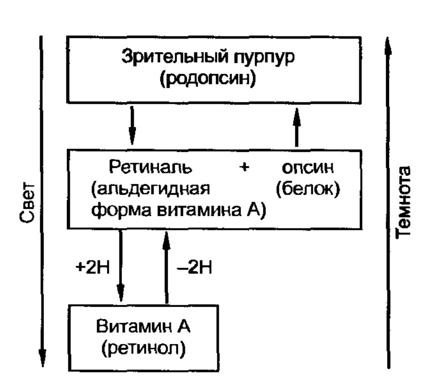


Схема 21.1. Основные этапы превращения зрительного пурпура.

Для недостаточности витамина А, помимо развития гемералопии, типично поражение эпителия слизистых оболочек и кожи. При этом происходит превращение разных видов эпителия в многослойный плоский. Усиливаются процессы ороговения. Кожа становится сухой, наблюдаются папулезная сыпь, шелушение. Поражается слизистая оболочка глаз. Секреция слюнных желез уменьшается. Развивается сухость роговицы (ксерофтальмия[2]), которая при

[1] Представляют собой пигменты. Впервые выделены из моркови, с чем и связано их название. *Carota* (лат.) – морковь.

[2] От греч. *xeros* – сухой, *ophthalmos* – глаз.

авитаминозе А может привести к ее размягчению и некрозу (кератомаляции[1]). В тяжелых случаях это может быть причиной полной слепоты. Кроме того, иногда наблюдается поражение верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы.

Химические структуры некоторых ретиноидов

Ретинол (транс-)

Третиноин (транс-)

Изотретиноин (цис-)

Этретинат

Нарушение кожных и слизистых барьеров при недостаточности витамина А облегчает инфицирование организма, развитие воспалительных процессов. Заживление ран, их грануляция и эпителизация замедляются. Авитаминоз А может приводить к развитию гипохромной анемии.

Повышение резистентности организма к инфекциям, очевидно, связано со стимулирующим влиянием витамина А на иммунитет. Не исключено, что последнее может иметь благоприятное значение в профилактике возникновения опухолевых процессов.

Всасывается витамин А главным образом в тонкой кишке. Для его диспергирования и абсорбции необходимы желчные кислоты. В связи с этим при недостаточности желчеобразования может развиться гиповитаминоз А. В этих случаях необходимо парентеральное введение препаратов витамина А. После всасывания витамин А по лимфатическим путям попадает в печень, где в значительных количествах депонируется в виде ретинола пальмитата[2]. Выделяющийся в кровь ретинол в плазме связывается с белками, обеспечивающими его транспорт к тканям. В организме витамин А полностью подвергается химическим превращениям. Образующиеся при этом метаболиты и конъюгаты выделяются почками и кишечником.

---

[1] От греч. *keras* – рог, *malacia* – размягчение.

[2] От момента поступления в кишечник до депонирования в печени витамин А проходит ряд циклов гидролиза – реэстерификации.

Каротины, вводимые с продуктами питания, превращаются в витамин А в слизистой оболочке кишечника. С этого момента они приобретают биологическую активность.

Применяют препараты витамина А и каротины для лечения и профилактики А-витаминной недостаточности, при некоторых кожных заболеваниях (при нарушении процесса ороговения), ряде патологических состояний роговицы и сетчатки, для лечения ожогов, обморожений, при инфекционных заболеваниях, некоторых патологических состояниях желудочно-кишечного тракта. Назначают препараты витамина А внутрь, внутримышечно и местно. Дозируют в миллиграммах и в международных единицах (МЕ). 1 мг витамина А составляет 3300 МЕ (1 МЕ = 0,3 мкг). В качестве препаратов с А-витаминной активностью выпускают разные лекарственные формы: ретинола ацетат и ретинола пальмитат, концентрат витамина А, препараты рыбьего жира, масло облепиховое (содержит каротин, каротиноиды и другие соединения).

Длительное применение витамина А в больших дозах может приводить к развитию острого или хронического гипервитаминоза[1]. В острых случаях отмечаются головная боль, сонливость, тошнота, рвота, светобоязнь, судороги. При хроническом гипервитаминозе А появляются кожные поражения (сухость кожи, пигментация), наблюдаются выпадение волос, ломкость ногтей, боли в области костей и суставов, возможны гиперостоз[2] (особенно у детей), увеличение печени и селезенки, диспепсические явления, головная боль. Лечение гипервитаминоза заключается в отмене витамина А.

В последние два десятилетия большое внимание привлекли метаболиты ретинола и его синтетические производные. Эту группу веществ называют *ретиноидами*. Действуют они на специальные рецепторы, чувствительные к ретиноевой кислоте и расположенные в ядре клетки. Показано, что ретиноиды эффективны при ряде кожных заболеваний – акне (угрях), псориазе, при нарушении процесса кератизации (например, при ихтиозе) и др. Ряд препаратов применяются местно в виде мазей, кремов, лосьонов, гелей, растворов. Одним из них является третиноин (кислота ретиноевая, весаноид). Его лечебный эффект связан с подавлением секреции сальных желез, нормализацией кератинизации, уменьшением воспаления. Через эпидермис проникает менее 10% препарата, поэтому резорбтивное (токсическое) действие не развивается.

Применяется преимущественно для лечения акне. Учитывая, что в развитии акне принимают участие *Propionibacterium acnes*, ретиноиды нередко комбинируют с антибиотиками (тетрациклином, эритромицином). Из побочных эффектов при местной аппликации третиноина наблюдаются раздражающее действие (покраснение), сухость кожи и шелушение.

Для системного действия имеется препарат третиноина весаноид.

При тяжелом течении акне назначают ретиноиды для резорбтивного действия, особенно изотретиноин (роаккутан). Он подавляет функцию сальных желез и уменьшает их размер. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ~ 20%. В значительной степени связывается с белками плазмы крови. $t_{1/2}$ = 10–20 ч. В печени образуются метаболиты и конъюгаты. Изотретиноин и продукты его превращения выделяются печенью и почками. Вводят изотретиноин внутрь. При местном нанесении он неэффективен.

---

[1] Возможен алиментарный гипервитаминоз (например, при поедании печени белого медведя, кита, тюленя, которая содержит очень большое количество витамина А).

[2] Диффузное утолщение костей.

Вызывает целый ряд побочных эффектов: сухость слизистых оболочек (в том числе и глаз) и кожи, зуд, алопецию, миалгию, артралгию и др.

В эксперименте изотретионин и многие другие ретиноиды оказывают тератогенный эффект. Поэтому, рекомендуя использование препарата женщинам в детородном возрасте, необходимо быть уверенным в отсутствии беременности. Кроме того, за 1 мес до начала лечения, в течение всего курса и спустя 2 мес после его завершения следует обеспечить 100% контрацепцию. К синтетическим ароматическим производным ретинола относится этретинат (тигазон). Он хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность ~ 50%. По основным свойствам препарат сходен с изотретиноином. Обладает высокой липофильностью. Очень длительно задерживается в организме (до 2–3 лет). $t_{1/2}$ ~ 100 дней. В организме из этретината образуется активный метаболит ацитретин[1] ($t_{1/2}$ ~ 2 дня). Однако он эстерифицируется и вновь превращается в этретинат. Чаще, чем изотретионин, вызывает алопецию, шелушение кожи, нарушение функции печени, гиперлипидемию; наиболее угрожающий побочный эффект – тератогенность.

Интерес к ретиноидам связан не только с их успешным применением в дерматологической практике. Показано, что эта группа соединений перспективна и в качестве лечебных и профилактических средств при различных опухолевых заболеваниях. Это касается рака кожи и ее предраковых состояний, ряда гемобластозов, а также некоторых сóлидных опухолей. Однако противобластомная активность ретиноидов требует более тщательного исследования.

Поиск новых более эффективных и безопасных ретиноидов продолжается.

К группе **витамина D** относят эргокальциферол (витамин D_2) и холекальциферол (витамин D_3).

Большие количества витамина D содержатся в жире печени тунца, трески, палтуса. Умеренной D-витаминной активностью обладают коровье молоко и желтки яиц. Витамин D_2 и D_3 имеют природные провитамины. Для витамина D_2 это эргостерин, относящийся к стеринам растительного происхождения, а для витамина D_3 – 7-дегидрохолестерин, содержащийся в ряде животных тканей, в том числе в коже. При фотоизомеризации провитамины превращаются в соответствующие витамины. В частности, под влиянием ультрафиолетовых лучей в коже из 7-дегидрохолестерина образуется витамин D_3.

Витамины группы D являются прогормонами, из которых образуются активные метаболиты, относящиеся к гормонам.

Метаболизм холекальциферола в организме человека включает следующие этапы:

7-Дегидрохолестерин
↓ *в коже* (ультрафиолетовое облучение)
<u>Холекальциферол</u> (витамин D_3)
↓ *в печени*
<u>Кальцифедиол</u>
(25-гидроксивитамин D_3)
↙ *в почках* ↘

<u>Секакальцифедиол</u> (24,25-дигидроксивитамин D_3) | <u>Кальцитриол</u> (1,25-гидроксивитамин D_3)

Наиболее активным метаболитом холекальциферола является кальцитриол (рокальтрол), который по своим свойствам является гормоном. Он взаимодей-

[1] Ацитретин (неотигазон) выпускается в виде лекарственного препарата.

ствует со специфическими внутриклеточными рецепторами[1] и регулирует обмен кальция во многих тканях. Кальцифедиол – основной циркулирующий метаболит холекальциферола.

Синтетическим аналогом холекальциферола является альфакальцидол. В печени он превращается в кальцитриол.

Синтетический аналог кальцитриола – препарат кальципотриол (псоркутан).

Эргокальциферол, образующийся в растениях из эргостерола, попадая в организм, проходит аналогичные этапы метаболизма, отмеченные для холекальциферола.

Влияние веществ группы витамина D на обмен веществ однотипно и проявляется в основном в отношении метаболизма кальция (Ca^{2+}) и фосфата (HPO_4^{2-}). Один из важных эффектов витамина D (имеются в виду все активные соединения этой группы) заключается в том, что он повышает проницаемость эпителия кишечника для кальция и фосфатов. При этом обеспечиваются необходимые их концентрации в крови. Кроме того, витамин D регулирует минерализацию костной ткани. При его недостаточности развиваются рахит, остеомаляция и остеопороз. Вместе с тем под контролем витамина D находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани, что также необходимо для создания оптимальных условий ее роста.

Химические структуры некоторых препаратов жирорастворимых витаминов и их аналогов

Эргокальциферол

Токоферола ацетат

Филлохинон

Викасол

[1] Имеются данные о существовании и мембранных рецепторов к кальцитриолу (D-гормону).

Определенное значение в поддержании необходимых концентраций фосфатов в организме имеет способность витамина D повышать их реабсорбцию в канальцах почек. Обмен кальция и фосфатов регулируется не только витамином D, но также паратгормоном и тирокальцитонином (см. главу 20; 20.2, рис. 20.4).

Показано, что, помимо влияния на обмен кальция, холекальциферол и его метаболиты тормозят пролиферацию кератиноцитов кожи и активируют их дифференцировку.

Недостаточность витамина D у детей приводит к развитию рахита (нарушается обызвествление костей, могут деформироваться позвоночник и грудная клетка, часто искривляются нижние конечности, задерживается появление зубов, возникает гипотония мышц, отстает общее развитие ребенка). У взрослых при гиповитаминозе могут развиться остеомаляция[1] и остеопороз.

Всасывается витамин D в тонкой кишке. С лимфой попадает в печень и общий кровоток. В плазме крови связывается с α-глобулином, который осуществляет его транспорт к различным органам. Депонируется витамин D в костях, жировой ткани, печени, в слизистой оболочке тонкой кишки и в других тканях. Выделяются витамин D и продукты его обмена в основном кишечником, в меньшей степени почками.

Следует иметь в виду, что при передозировке витамин D может вызывать острое и хроническое отравления (D-гипервитаминозы). Заключаются они в патологической деминерализации костей и отложении кальция в почках, сосудах, сердце, легких, кишечнике. Это сопровождается нарушением функций соответствующих органов и может приводить к смертельному исходу (например, в результате почечной недостаточности и связанной с ней уремии). Заметно страдает и ЦНС. Симптоматика довольно разнообразна – от вялости и сонливости до резкого беспокойства и судорог. Лечение D-гипервитаминоза заключается в отмене витамина D и назначении кортикостероидов, витамина Е, препаратов магния и калия, кислоты аскорбиновой, ретинола, тиамина.

В медицинской практике применяют эргокальциферол, кальцитриол, альфакальцидол, холекальциферол[2], кальцифедиол. D-витаминной активностью обладает также р ы б и й ж и р. Эти препараты назначают главным образом для лечения и профилактики рахита. Кроме того, их используют при некоторых заболеваниях костной системы (остеодистрофиях), в хирургии – для ускорения образования костной мозоли, при недостаточности паращитовидных желез, при волчанке кожи и слизистых оболочек. Кальципотриол (псоркутан) применяют местно в виде мазей при псориазе.

Большого внимания заслуживает использование активных метаболитов витамина D_3 при остеопорозе, имеющем очень широкое распространение. Проявляется эта патология повышением хрупкости костей, что увеличивает вероятность их переломов. Причины остеопороза весьма разнообразны. Это могут быть эндокринные и генетические факторы, низкое содержание солей кальция в пищевом рационе, дефицит витамина D, гиподинамия и др. Особенно велика частота остеопороза у пожилых людей (больше у женщин), что обычно связано с нарушением продукции половых гормонов (см. главу 24).

Витамин Е (токоферол[3]) объединяет ряд соединений со сходными биологическими свойствами, относящихся к группе токоферолов. Известны 7 токоферолов, их изомеры и синтетические производные. В пищевых продуктах обнаружены α-, β- и γ-токоферолы. Наиболее активен α-токоферол.

---

[1] Размягчение костей. От греч. *osteon* – кость, *malakos* – мягкий.

[2] Выпускается препарат вигантол.

[3] От греч. *tocos* – потомство, *phero* – несу.

Природный α-токоферол имеет D-конфигурацию, а синтетический является полным рацематом α-токоферола (DL-α-токоферол).

Витамин Е находится практически во всех пищевых продуктах. Особенно много его в растительных маслах.

Участие витамина Е в обменных процессах не представляется достаточно ясным. Считают, что витамин Е участвует в регуляции окислительных процессов. Одну из основных его функций относят к антиоксидантному действию. В частности, полагают, что он тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот, препятствует образованию их перекисей. Последние имеют значение в развитии атеросклероза, так как они ингибируют простациклинсинтетазу. Кроме того, витамин Е, по-видимому, влияет на клеточное дыхание.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается примерно половина витамина Е, содержащегося в пище. Абсорбция его как витамина, растворимого в жирах, требует присутствия желчных кислот. Сначала витамин Е попадает в лимфу, затем – в общий кровоток. Депонируется он в гипофизе, семенниках, надпочечниках и других органах. Выделяются витамин Е и продукты его превращения печенью и почками.

Признаки Е-витаминной недостаточности у человека достоверно не установлены. У ряда животных при недостаточности витамина Е у самцов поражаются семенники вплоть до полной стерильности, а у самок наблюдается рассасывание плода и плаценты, что приводит к самопроизвольному аборту. Кроме того, у животных наблюдается выраженная дистрофия скелетных мышц и миокарда. Возможны изменения со стороны щитовидной железы, печени, ЦНС.

В медицинской практике витамин Е (раствор токоферола ацетата в масле, концентрат витамина Е) применяют при самопроизвольных абортах, мышечной дистрофии, стенокардии, поражении периферических сосудов, ревматоидном артрите, климаксе. Гипервитаминоз Е неизвестен.

Витаминами, растворимыми в жирах, являются также **витамины группы К**, обладающие антигеморрагическими свойствами (повышают свертываемость крови). К ним относятся природные витамин K_1 (филлохинон) и менее активный витамин K_2 (менахинон). Сходными свойствами обладает синтетический водорастворимый препарат викасол. Он имеет более широкое применение, так как витамин K_1 разрушается под влиянием ультрафиолетовых лучей и щелочей.

Большие количества витамина К находятся в растениях (шпинате, капусте, тыкве и др.). Из продуктов животного происхождения источником витамина К может служить печень. Интенсивно синтезируют его также микроорганизмы толстой кишки.

Витамин К обладает стимулирующим влиянием на синтез в печени протромбина, проконвертина и ряда других факторов свертывания крови. Кроме того, он благоприятствует синтезу АТФ, креатинфосфата, ряда ферментов.

При недостаточности витамина К снижается содержание в крови протромбина и других факторов свертывания крови, что проявляется кровоточивостью тканей, развитием геморрагического диатеза.

Возникает К-гиповитаминоз чаще при нарушении всасывания витамина К (при патологии печени, кишечника).

Абсорбция витамина К происходит в тонкой кишке. Всасывание препаратов витамина К, растворимых в жирах, требует участия желчных кислот. Из кишечника они попадают в лимфу, а затем в кровь.

Водорастворимые препараты с К-витаминной активностью (например, викасол) всасываются непосредственно в кровь. В организме витамин К полностью метаболизируется. Его метаболиты выделяются с желчью и мочой.

Применяют препараты группы витамина K в качестве гемостатиков при кровоточивости и геморрагическом диатезе, связанных с гипопротромбинемией. Их назначают при геморрагической болезни новорожденных, гепатитах, циррозе печени, хронической диарее, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, по определенным показаниям во время подготовки к операции и в послеоперационном периоде, при маточных кровотечениях. Действие веществ наступает через несколько часов после их введения. Фитоменадион (витамин K_1) может быть использован в качестве антагониста антикоагулянтов непрямого действия неодикумарина, фенилина и др. (см. главу 19; 19.1). Вводят препарат внутрь и парентерально.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза[1] для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Препараты водорастворимых витаминов		
Тиамина бромид – *Thiamini bromidum*	Внутрь 0,00258–0,0129 г; внутримышечно 0,03–0,06 г	Таблетки или драже по 0,00258 г; таблетки по 0,00645 и 0,0129 г; ампулы по 1 мл 3% и 6% раствора
Рибофлавин – *Riboflavinum*	Внутрь 0,005–0,01 г	Порошок; таблетки и драже по 0,002 г; таблетки по 0,005 и 0,01 г
Кислота никотиновая – *Acidum nicotinicum*	Внутрь 0,02–0,05 г; внутримышечно (в виде натриевой соли) 0,01 г; внутривенно (в виде натриевой соли) 0,05 г	Порошок; таблетки по 0,05 г; ампулы по 1 мл 0,17% раствора натрия никотината (соответствует 0,1% раствору никотиновой кислоты)
Никотинамид – *Nicotinamidum*	Внутрь 0,02–0,1 г; подкожно, внутримышечно и внутривенно 0,01–0,05 г	Порошок; таблетки по 0,005; 0,015 и 0,025 г; ампулы по 1 мл 1% раствора и по 1 и 2 мл 2,5% раствора
Кальция пантотенат – *Calcii pantothenas*	Внутрь 0,1–0,2 г; подкожно, внутримышечно и внутривенно 0,2–0,4 г; наружно 5% раствор и мазь	Порошок; таблетки по 0,1 г; ампулы по 2 мл 20% раствора
Пиридоксина гидрохлорид – *Pyridoxini hydrochloridum*	Внутрь, подкожно, внутримышечно и внутривенно 0,025–0,05 г	Порошок; таблетки по 0,002; 0,005 и 0,01 г; ампулы по 1 мл 1% и 5% раствора
Кислота фолиевая – *Acidum folicum*	Внутрь 0,005 г	Порошок; таблетки по 0,001 г
Цианокобаламин – *Cyanocobalaminum*	Подкожно, внутримышечно и внутривенно 0,0001–0,0005 г	Ампулы по 1 мл 0,003%, 0,01%, 0,02% и 0,05% раствора
Кальция пангамат – *Calcii pangamas*	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г
Кислота аскорбиновая – *Acidum ascorbinicum*	Внутрь 0,05–0,1 г; внутримышечно и внутривенно (в виде натриевой соли) 0,05–0,15 г	Порошок; драже по 0,05 г; таблетки по 0,025; 0,05 и 0,1 г; ампулы по 1 и 2 мл 5% и 10% раствора
Рутин – *Rutinum*	Внутрь 0,02–0,05 г	Порошок; таблетки по 0,02 г

Продолжение табл.

1	2	3
Препараты жирорастворимых витаминов		
Ретинола ацетат – *Retinoli acetas*	Внутрь и внутримышечно 33 000–100 000 МЕ в сутки	Драже по 3300 МЕ; таблетки, покрытые оболочкой, по 33 000 МЕ; 3,44%, 6,88% и 8,6% растворы в масле для приема внутрь (содержат соответственно в 1 мл 100 000; 200 000 и 250 000 МЕ); капсулы по 0,2 г 0,86% или 5,68% раствора (по 5000 или 33 000 МЕ) или по 0,5 г 6,88% раствора (100 000 МЕ); растворы в масле для внутримышечных инъекций в ампулах, содержащих в 1 мл по 25 000; 50 000 и 100 000 МЕ
Рыбий жир – *Oleum jecoris*	Внутрь 15 мл	Флаконы по 150 и 200 мл
Эргокальциферол – *Ergocalciferolim*	Внутрь 10 000–100 000 МЕ в сутки	Драже по 500 МЕ; 0,0625%, 0,125% и 0,5% растворы в масле (содержат соответственно в 1 мл 25 000; 50 000 и 200 000 МЕ); 0,5% раствор в спирте (в 1 мл 200 000 МЕ)
Токоферола ацетат – *Tocopheroli acetas*	Внутрь и внутримышечно 0,015–0,15 г	Флаконы по 10; 20; 25 и 50 мл 5%, 10% и 30% раствора в масле (для приема внутрь); капсулы по 0,1 и 0,2 мл 50% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 5%, 10% и 30% раствора в масле (для внутримышечных инъекций)
Викасол – *Vicasolum*	Внутрь 0,015 г; внутримышечно 0,01 г	Порошок; таблетки по 0,015 г; ампулы по 1 мл 1% раствора

[1] Дозы подбирают индивидуально в зависимости от характера и течения заболевания, возраста больного.

Глава 22

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ (ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Одним из важных компонентов в комплексе медикаментов, применяемых для профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений (ишемической болезни сердца, инсульта и др.), являются антигиперлипопротеинемические (гиполипидемические) средства. Их основной эффект заключается в снижении повышенного содержания в плазме крови атерогенных липопротеинов. Желательно также повышение содержания антиатерогенных липопротеинов. Эти принципы действия основаны на том, что, как известно, дислипопротеинемия атерогенного характера является одним из основных факторов развития атеросклероза.

Циркулирующие в плазме липопротеины состоят из липидов и белков. Эти частицы имеют различную величину и плотность. Последняя определяется соотношением в них белков и липидов. Выделяют следующие группы липопротеинов (рис. 22.1; 22.2). Самыми крупными частицами (с наименьшей плотностью) являются *хиломикроны* (ХМ). Образуются они в клетках эпителия тонкой кишки. Содержат в основном экзогенные (пищевые) триглицериды, в отношении которых выполняют транспортные функции, а также холестерин. Из триглицеридов ХМ при воздействии липопротеинлипазы эндотелия сосудов высвобождаются жирные кислоты и глицерин. Свободные жирные кислоты либо поглощаются миокардом, где происходит их окисление и они служат источником энергии, либо участвуют в ресинтезе триглицеридов в жировой ткани с их последующим депонированием. Остатки хиломикронов, содержащие холестерин, связываются с липопротеиновыми рецепторами печени и затем катаболизируются в гепатоцитах (см. рис. 22.2). *Липопротеины очень низкой плотности* (ЛПОНП; пре-β-липопротеины) включают главным образом эндогенные триглицериды. Образуются они в печени. Под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудов происходит расщепление части триглицеридов ЛПОНП и они превращаются в «короткоживущие» *липопротеины промежуточной плотности* (ЛППП). Клиренс последних на 50% происходит за счет их захвата (эндоцитоза) печенью, регулируемого ЛПНП-рецепторами. Они также подвергаются липолизу и быстро переходят в *липопротеины низкой плотности* (ЛПНП; β-липопротеины). В ЛППП холестерин и триглицериды находятся примерно в равных количествах (триглицеридов – 40%, холестерина – 30%). В крови здоровых людей они обычно не обнаруживаются. ЛПНП содержат в большом количестве холестерин (в основном в виде сложных эфиров) и в меньшем – триглицериды. Из циркулирующей крови в основном выводятся путем взаимодействия с

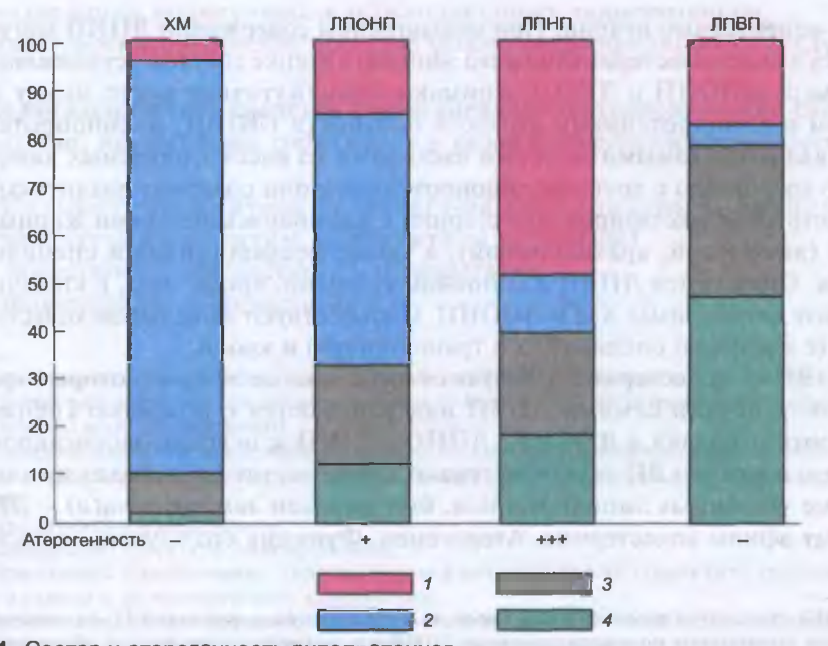


Рис. 22.1. Состав и атерогенность липопротеинов.

ХМ – хиломикроны, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности; *1* – холестерин, *2* – триглицериды, *3* – фосфолипиды, *4* – протеины.

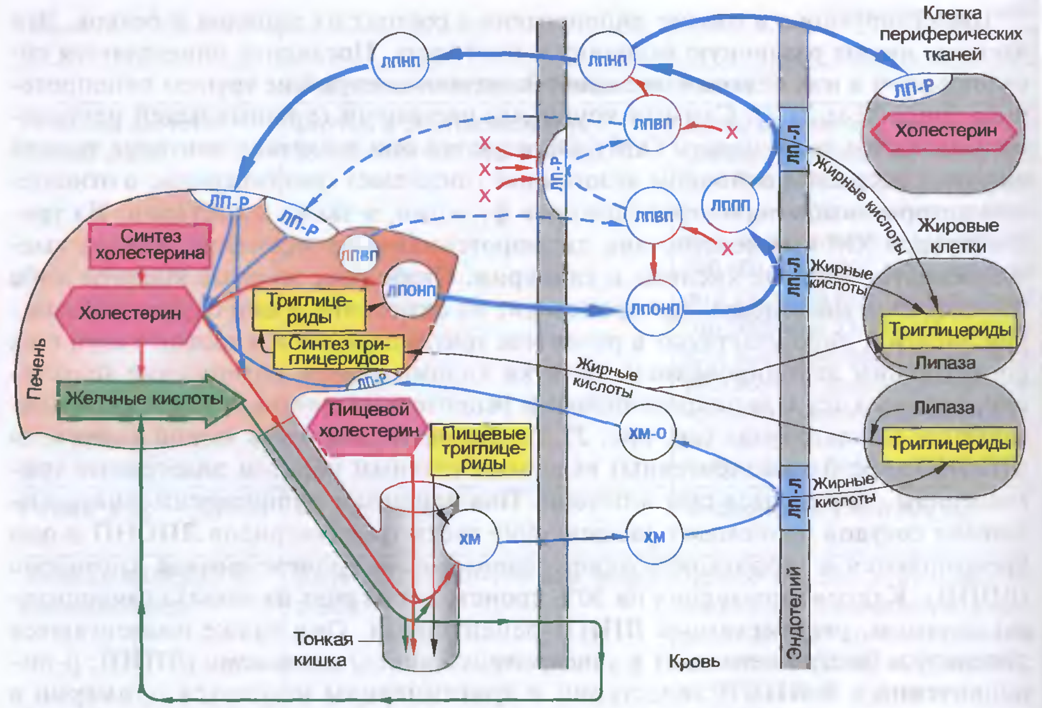


Рис. 22.2. Пути превращения липопротеинов.
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛППП – липопротеины промежуточной плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХМ – хиломикроны; ХМ-О – осколки хиломикронов; ЛП-Р – рецептор липопротеинов; ЛП-Л – липопротеинлипаза; X – холестерин.

ЛПНП-рецепторами печени. При повышенном содержании ЛПНП могут откладываться в виде холестерина (или его эфиров) в стенке сосудов[1], сухожилиях, коже. По размеру ЛПОНП и ЛПНП занимают промежуточное место между хиломикронами и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП; α-липопротеинами). ЛПВП являются самыми мелкими частицами из рассматриваемых липопротеинов. По сравнению с другими липопротеинами они содержат значительно бóльшую часть сложных эфиров холестерина с полиненасыщенными жирными кислотами (линолевой, арахидоновой), а также фосфолипидов и специфического белка. Образуются ЛПВП в основном в печени, кроме того, в кишечнике и в результате катаболизма ХМ и ЛПОНП. Способствуют выведению холестерина из тканей (с помощью специального транспортера) и крови.

В ЛПВП из холестерина образуются его сложные эфиры, которые транспортируются к печени самими ЛПВП или передаются с помощью специального транспортного белка в ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и осколки хиломикронов, и в конечном итоге эти ЛП также поступают к печени, где происходит их эндоцитоз.

Кроме указанных липопротеинов, был выделен *липопротеин(а)* – ЛП(а). Он содержит эфиры холестерина. Атерогенен. Функция его изучена недостаточно.

---

[1] ЛПНП становятся атерогенными после их окисления (под влиянием O_2-радикалов тканей). Макрофаги захватывают модифицированные ЛПНП и в дальнейшем происходит образование из них пенистых клеток, содержащих очень большие количества холестерина. Затем пенистые клетки гибнут и в интиму сосудов поступает холестерин, вызывающий образование фиброзной бляшки, т.е. развивается атеросклеротическое поражение сосудов.

Очевидно, он принимает участие в обеспечении холестерином синтеза клеточных мембран при их повреждении. Описана семейная ЛП(а)-гиперлипопротеинемия, при которой повышена вероятность развития атеросклероза.

Таким образом, регуляция содержания в плазме крови большинства липопротеинов в значительной степени осуществляется ЛПНП-рецепторами[1] печени, а также других тканей. Лигандами этих рецепторов являются апопротеины[2] Е и В-100. Липопротеины захватываются путем эндоцитоза и затем утилизируются посредством химических превращений всех их компонентов.

Есть данные, что на макрофагах ретикулоэндотелиальной системы имеются специальные рецепторы (так называемые рецепторы-«уборщики»[3]), распознающие окисленные ЛПНП, благодаря чему в макрофагах накапливаются высокие концентрации холестерина.

Кроме того, захват холестерина из циркулирующих в крови ЛПНП осуществляется многими тканями и без участия рецепторов.

Атерогенностью обладают ЛПНП, ЛППП, ЛПОНП и ЛП(а)[4] (см. рис. 22.1). ЛПНП связываются с липопротеиновыми рецепторами тканей и, метаболизируясь, высвобождают свободный холестерин и другие соединения. Холестерин в виде сложных эфиров откладывается в тканях. Хиломикроны неатерогенны. Однако осколки хиломикронов могут проникать через эндотелий сосудов и способствовать развитию атеросклеротической бляшки. ЛПВП неатерогенны. Более того, повышение концентрации ЛПВП снижает риск атеросклеротического поражения сосудов (антиатерогенное действие). Таким образом, с практической точки зрения основная задача профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений заключается в снижении содержания в плазме крови повышенного уровня атерогенных липопротеинов и повышении — антиатерогенных ЛПВП. Из этого следует также, что определение общего содержания холестерина и триглицеридов в плазме крови недостаточно информативно. Необходимо располагать данными о содержании атерогенных и антиатерогенных липопротеинов.

Противоатеросклеротические средства можно классифицировать следующим образом.

I. Гиполипидемические средства (антигиперлипопротеинемические средства)

1. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно холестерина (ЛПНП)

А. Ингибиторы синтеза холестерина (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы; статины)

Ловастатин Мевастатин Правастатин

Флувастатин Симвастатин

---

[1] Выделяют разновидность рецепторов, близкую к ЛПНП-рецепторам (LDL-receptor related protein), которая распознает только аполипопротеин Е. Имеются и другие типы рецепторов, с которыми взаимодействуют липопротеины.

[2] Апопротеины являются важнейшей составной частью липопротеинов. Они необходимы для растворения и транспорта липидов (холестерина, сложных эфиров холестерина, триглицеридов, фосфолипидов).

Основные функции апопротеинов:

1. Для сохранения структуры липопротеинов.

2. Для связывания с рецепторами липопротеинов в печени и других тканях (для удаления липопротеинов из крови и их последующего катаболизма).

3. Являются кофакторами ферментов (липопротеинлипазы, лецитин-холестерин-ацилтрансферазы), участвующих в метаболизме циркулирующих липопротеинов.

[3] *Scavenger receptors; scavenger* (англ.) — уборщик мусора.

[4] Кроме того, установлено, что для развития атеросклероза имеет значение появление модифицированных («патологических») липопротеинов.

Б. Ингибиторы всасывания холестерина из кишечника
Эзетимиб

В. Средства, повышающие выведение из организма желчных кислот и холестерина (секвестранты желчных кислот)
Холестирамин Колестипол

Г. Разные препараты
Пробукол

2. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно триглицеридов (ЛПОНП)

Производные фиброевой кислоты (фибраты)
Гемфиброзил Безафибрат Фенофибрат

3. Средства, понижающие содержание в крови холестерина (ЛПНП) и триглицеридов (ЛПОНП)

Кислота никотиновая

II. Эндотелиотропные средства (ангиопротекторы)

Пармидин

Лечение нарушений липидного обмена начинают с назначения диеты и, если это оказывается неэффективным, применяют гиполипидемический препарат или сочетание препаратов на фоне продолжения диетотерапии. Выбор диеты и гиполипидемического средства зависит от типа гиперлипопротеинемии (табл. 22.1).

Выделенные типы гиперлипопротеинемий могут быть первичными (наследственного характера или следствием диетических нарушений) и вторичными, сопутствующими ряду заболеваний (диабету, гипотиреозу, болезням печени, почек и др.), а также возникшими в результате длительного приема некоторых лекарственных препаратов. Следует учитывать, что успешное лечение основного забо-

Таблица 22.1. Лекарственная терапия основных типов первичных гиперлипопротеинемий

Тип гиперлипопротеинемии	Препараты
Тип-I – семейная хиломикронемия (гиперхиломикронемия) ХМ↑ ЛПНП↑	– (Диета)
Тип-IIA – семейная гиперхолестеринемия (семейная гипербеталипопротеинемия) ЛПНП↑	Статины, секвестранты желчных кислот, кислота никотиновая, пробукол
Тип IIB – семейная смешанная гиперлипидемия ЛПНП↑ ЛПОНП↑	Статины секвестранты желчных кислот, кислота никотиновая, фибраты
Тип III – семейная дисбеталипопротеинемия ЛППП↑ ЛПОНП↑ β- ЛПОНП↑ ХМ↑	Фибраты, кислота никотиновая, статины
Тип IV – семейная гипертриглицеридемия (семейная гиперпребеталипопротеинемия) ЛПОНП↑	Кислота никотиновая, фибраты, статины
Тип V – семейная смешанная гипертриглицеридемия ЛПОНП↑ ХМ↑	Кислота никотиновая, фибраты, статины
ЛП (а) – гиперлипопротеинемия	Кислота никотиновая, статины

Примечание: ↑ – повышение содержания ЛП.

левания может привести к существенному снижению гиперлипопротеинемии атерогенного характера.

Гиполипидемические препараты могут иметь следующую направленность действия:

- ингибирование биосинтеза липидов и липопротеинов в печени;
- активация захвата (эндоцитоза) липопротеинов печенью за счет стимуляции синтеза ЛПНП-рецепторов печени;
- ингибирование всасывания холестерина и желчных кислот из кишечника;
- активация катаболизма холестерина, в том числе его превращения в желчные кислоты;
- стимуляция активности липопротеинлипазы эндотелия сосудов;
- ингибирование синтеза жирных кислот в печени и их высвобождения из жировой ткани (ингибирование липолиза);
- повышение содержания циркулирующих антиатерогенных ЛПВП.

Высокой гиполипидемической эффективностью обладают средства, избирательно ингибирующие синтез холестерина в печени, получившие общее название *«статины»*. К ним относятся биогенные вещества – ловастатин (мевакор), полученный из культур *Monascus ruber* и *Aspergillus terreus*, и мевастатин (компактин), являющийся метаболитом *Penicillium citricum* и *Penicillium brevicompactum*. Созданы полусинтетические (симвастатин, правастатин) и синтетические (флувастатин) вещества с таким типом действия. Эти препараты понижают синтез холестерина в печени благодаря ингибированию фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (рис. 22.3). Компенсаторно увеличивается число ЛПНП-рецепторов в печени, что сопровождается снижением содержания ЛППП и ЛПНП в плазме крови[1], так как возрастает их эндоцитоз и катаболизм.

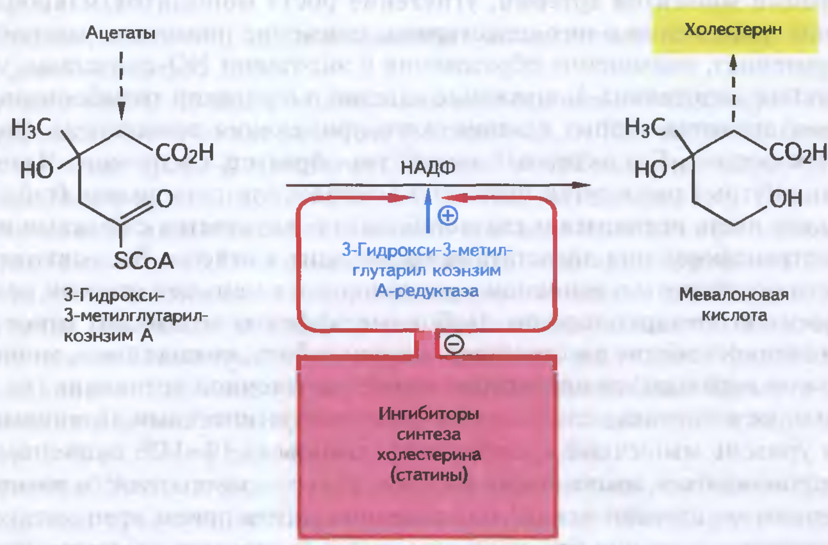


Рис. 22.3. Локализация действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы.

[1] Во всех случаях, когда указывается изменение в содержании липопротеинов, имеют в виду содержание основных липидов в этих частицах (например, холестерина в ЛПНП), а также изменение концентрации этих липопротеинов в плазме крови.

Препараты этой группы уменьшают также абсорбцию пищевого холестерина. Кроме того, ингибируется синтез в печени ЛПОНП; в небольшой степени повышается содержание в плазме ЛПВП (табл. 22.2).

Таблица 22.2. Влияние некоторых гиполипидемических средств на содержание липидов и липопротеинов в плазме крови

Препарат	Холестерин	Триглицериды	ЛПОНП; пре-β-ЛП	ЛППП	ЛПНП; β-ЛП	ЛПВП; α-ЛП
Ловастатин	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Гемфиброзил	↓ или →	↓	↓	↓	↓ или →	→ или ↑
Кислота никотиновая	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Пробукол	↓	→	→	→	↓	↓
Холестирамин	↓	→ или ↑		→	↓	→

Примечание. ↑ – повышение, ↓ – снижение, → – отсутствие изменений.

Гиполипидемическое действие веществ проявляется быстро и выражено весьма существенно. Еще больший эффект наблюдается при сочетании этих препаратов с холестирамином (см. ниже).

За последние годы высказывается предположение, что противоатеросклеротический эффект статинов связан не только с их гиполипидемическим действием, но и с непосредственным влиянием на сосуды. Последнее приводит к улучшению функции эндотелия, подавлению воспалительного процесса, повышению стабильности атеросклеротической бляшки и, возможно, некоторому регрессу ее, к уменьшению вероятности тромбообразования. В основе этих изменений, по экспериментальным данным, участвуют многие процессы: угнетение миграции и пролиферации миоцитов артерий, угнетение роста моноцитов/макрофагов и уменьшение накопления в них холестерина, снижение продукции макрофагами металлопротеиназ, повышение образования в эндотелии NO-синтетазы, угнетение продукции эндотелина-1, снижение адгезии и агрегации тромбоцитов и т.д.

Наиболее значителен опыт клинического применения ловастатина. Он является пролекарством. Его активный метаболит образуется в печени. Назначают ловастатин внутрь 1 раз в сутки перед сном. Биодоступность низкая (табл. 22.3). Значительная часть препарата и его метаболитов связывается с белками плазмы крови. Биотрансформация ловастатина происходит в печени. Выделяются ловастатин и его метаболиты в основном кишечником и в меньшей степени почками.

Переносится препарат хорошо. Побочные эффекты возникают относительно редко (диспепсические расстройства, головная боль, кожная сыпь, миопатия). У 2% больных наблюдается повышение уровня печеночной трансаминазы, которое, однако, не сопровождается какими-либо патологическими явлениями. Повышается уровень мышечной креатинфосфокиназы (у 10–11% пациентов), что может сопровождаться мышечными болями, редко – миопатией[1] и возможным повреждением мышечной ткани[2] (если не прекратить прием препарата). Ловастатин противопоказан при беременности, активно текущих заболеваниях пече-

[1] Патологическое состояние скелетных мышц, сопровождающееся их слабостью, снижением двигательной активности, атрофией (от греч. *mys* – мышца, *pathos* – страдание).

[2] Эту патологию называют рабдомиолизом (возникает некроз скелетных мышц, что может привести к смертельному исходу).

Таблица 22.3. Фармакокинетика некоторых статинов

Препарат	Всасывание из желудочно-кишечного тракта, %	Захват печенью при первом прохождении препаратов, %	Биодоступность при энтеральном введении, %	Время достижения максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Преимущественный путь метаболизма	Снижение содержания в плазме крови на 50% ($t_{1/2}$, ч)	Выведение с желчью в кишечник, %
Ловастатин[1]	30[2]	80–85	< 5	2–4	> 95	Микросомальное окисление: CYP 3A4	2,9	~ 83
Симвастатин[1]	85[2]	60–80	< 5	1–2	> 95	Микросомальное окисление: CYP 3A4	2–3	~ 60
Правастатин	34	66	18±8	0,9–1,6	43–48	Цитозольное сульфатирование	1,3–2,8	~ 70
Флувастатин	Почти полное	> 68	~24	0,5–1	> 98	Микросомальное окисление: CYP 2C9 (75%), CYP 3A4 (20%), CYP 2C8 (5%)[3]	0,5–2,3	~ 95

[1] Пролекарства; в стенке кишки, в печени и в небольшой степени в плазме крови под влиянием карбоксиэстераз из них образуются соответствующие β-гидроксикислоты.

[2] Определяли у животных, так как у людей эти вещества быстро гидроксилируются.

[3] В скобках указан % флувастатина, метаболизируемый определенным изоэнзимом.

ни, холестазе, миопатии, при повышенной чувствительности к нему. Не рекомендуется давать препарат детям.

Другие статины по фармакодинамике аналогичны ловастатину. Однако имеются фармакокинетические различия (см. табл. 22.3). Так, максимальная концентрация в плазме крови флувастатина (лескол) и правастатина (липостат) накапливается быстрее, чем ловастатина и симвастатина (зокор). Очень важной характеристикой является степень захвата статинов печенью при первом пассаже через нее (см. табл. 22.3). В данном случае это не следует оценивать как потерю вещества, так как именно в гепатоцитах данные вещества ингибируют биосинтез холестерина. Биодоступность является лишь дополнительной характеристикой этого процесса. Ловастатин и симвастатин, являясь высоколипофильными соединениями, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Флувастатин и правастатин практически не проходят через эти барьеры (хотя флувастатин в 40 раз более липофилен, чем правастатин).

Пути метаболизма для разных препаратов неодинаковы, и это имеет существенное практическое значение. Большинство статинов метаболизируется за счет ферментной системы цитохрома P-450 как в печени, так и в стенке кишечника. При этом могут участвовать разные изоэнзимы P-450 (см. табл. 22.3). Для ловастина и симвастатина это CYP 3A4, а для флувастатина – в основном CYP 2C9, но также CYP 3A4 и CYP 2C8. Правастатин претерпевает другой путь биотрансформации. При участии сульфотрансферазы в печени происходит цитозольное сульфатирование правастатина. Эти данные важны в связи с возможностью развития побоч-

ных эффектов, особенно таких серьезных, как миопатия, которая в отдельных случаях может приводить к рабдомиолизу, иногда со смертельным исходом. Частота таких осложнений зависит от концентрации статинов в крови. Поэтому если одновременно применяют вещества, блокирующие ферменты, которые метаболизируют определенные статины, риск миопатий существенно возрастает. Известны многие ингибиторы CYP 3A4, играющего основную роль в метаболизме ряда статинов (ловастатина, симвастатина, аторвастатина и др.). К таким ингибиторам относятся иммунодепрессант циклоспорин А, антибиотик эритромицин, противогрибковое средство итраконазол, ингибиторы протеаз ретровирусов, например ритонавир и др. Естественно, что сочетание указанных статинов с такими препаратами нецелесообразно. Флувастатин в этом отношении более безопасен, так как в его биотрансформации основную роль играет другой изоэнзим – CYP 2C9. Еще более благоприятна ситуация для правастатина, основной путь метаболизма которого отличается от других статинов.

Вместе с тем следует иметь в виду, что и другие гиполипидемические вещества также могут вызывать миопатию, например фибраты (гемфиброзил и др.), кислота никотиновая. Поэтому сочетание с ними статинов, как правило, нежелательно или требует тщательного наблюдения за пациентами.

Химические структуры некоторых гиполипидемических средств

Ловастатин

Флувастатин

Симвастатин

Холестирамин

Гемфиброзил

Эзетимиб

Ловастатин, симвастатин и флувастатин примерно в 2 раза больше связываются с белками плазмы крови, чем правастатин.

Выделяются все препараты в основном с желчью через пищеварительный тракт.

Назначают препараты внутрь 1 раз в сутки перед сном. Если их комбинируют с препаратами типа холестирамина, то принимают за 1 ч до или через 4 ч после приема холестирамина. Это связано с тем, что последний нарушает абсорбцию статинов.

Побочные эффекты приведенных статинов аналогичны таковым для ловастатина.

Созданы *вещества, ингибирующие всасывание холестерина в кишечнике.* Первым препаратом такого типа является эзетимиб. Химически — это производное 2-азетидинона. Механизм действия его заключается в ингибировании транспортера холестерина в энтероцитах кишечника. Это приводит к снижению всасывания холестерина примерно на 50%. При этом содержание холестерина в хиломикронах и их осколках, утилизируемых печенью, понижается.

Падает также содержание холестерина за счет ЛПНП и ЛПОНП (на 20–25%). Одновременно повышается экспрессия ЛПНП-рецепторов печени, что увеличивает клиренс ЛПНП. Содержание ЛПВП незначительно повышается. В итоге развивается гиполипидемия.

Эзетимиб хорошо всасывается из кишечника. В энтероцитах большая часть его превращается в глюкуронид, который по ингибирующей активности в отношении транспортера холестерина равноценен эзетимибу. Оба соединения в основном содержатся в энтероцитах. В плазму циркулирующей крови попадают в небольших количествах. Из венозной крови они захватываются печенью и затем выводятся с желчью в кишечник, откуда вновь всасываются. Возникает кишечно-печеночная рециркуляция, обеспечивающая длительное действие эзетимиба и его метаболита ($t_{1/2}$ ~ 22 ч). Выделяется эзетимиб в основном кишечником, а его глюкуронид — почками.

Назначают эзетимиб 1 раз в сутки. Максимальное действие развивается через 2 недели. Из побочных эффектов возможны боли в области живота, диарея, головная боль, аллергические реакции. Эзетимиб и его глюкуронид не влияют на систему Р-450 и поэтому мало взаимодействуют с другими лекарственными средствами. Всасывание жирорастворимых витаминов не нарушается. Эзетимиб часто комбинируют со статинами.

Иной принцип гиполипидемического действия характерен для холестирамина. Это хлорид основной анионообменной смолы, содержащей четвертичные аммониевые группировки. Из желудочно-кишечного тракта не всасывается, пищеварительными ферментами не разрушается. Связывает в кишечнике желчные кислоты (за счет четвертичных аммониевых группировок). Образовавшийся комплекс выводится с экскрементами (рис. 22.4; 22.5). Поэтому вещества такого типа часто называют *секвестрантами*[1] *желчных кислот.* При этом всасывание из кишечника холестерина понижается. Уменьшение абсорбции желчных кислот (на 85–90%) и холестерина сопровождается компенсаторным увеличением синтеза холестерина в печени. Однако в плазме крови содержание холестерина снижается, так как его выведение преобладает над синтезом. В ответ на понижение уровня холестерина в плазме и тканях для повышения его биосинтеза в печени образуются новые ЛПНП-рецепторы. Они способствуют еще более интенсивному

---

[1] От англ. *sequestrate* — удалять.

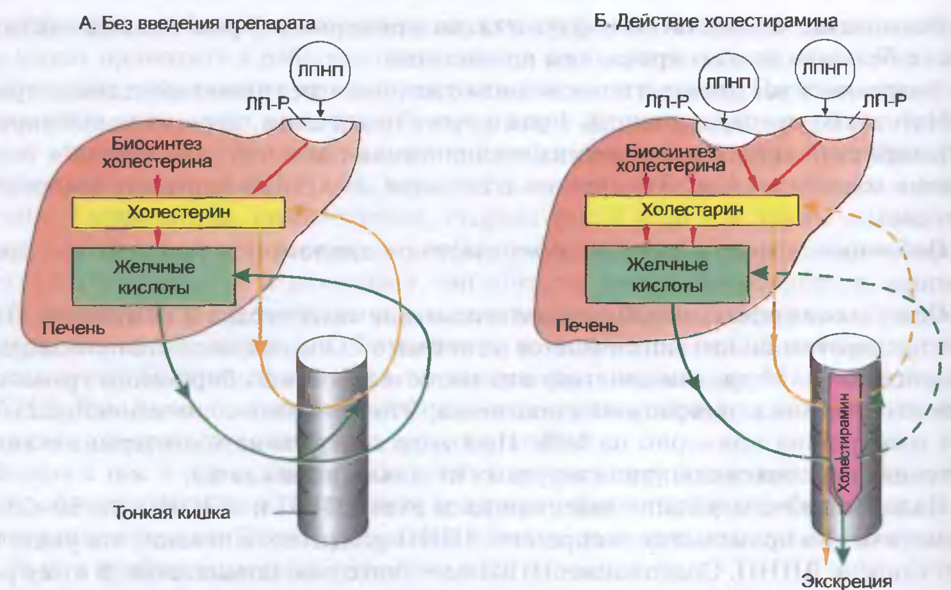


Рис. 22.4. Принцип действия холестирамина.
Обозначения те же, что на рис. 22.2.

Эффект \ Препараты	Статины	Холестирамин	Фибраты	Кислота никотиновая
Угнетение всасывания холестерина		■		
Связывание желчных кислот в тонкой кишке		■		
Угнетение синтеза холестерина	■		■	
Активация липопротеинлипазы эндотелия			■	
Увеличение числа ЛП-рецепторов	■	■	■	
Ингибирование внутриклеточной липазы жировой ткани				■
Угнетение синтеза ЛПОНП			■	■
Угнетение секреции ЛПОНП			■	■
Снижение ЛПОНП плазмы			■	■
Снижение ЛПНП плазмы	■	■	■	■
Повышение ЛПВП плазмы			■	■

Рис. 22.5. Основные эффекты ряда гиполипидемических средств.
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

удалению соответствующих липопротеинов из плазмы. Содержание ЛПНП в плазме снижается. Отмечено также увеличение катаболизма ЛПНП и холестерина в печени. Концентрация ЛПОНП и триглицеридов сначала повышается, а затем, в процессе лечения, приходит к исходному уровню. Содержание в плазме крови ЛПВП не изменяется или несколько повышается.

Принимают препарат внутрь. Из побочных эффектов наиболее типичны запор, тошнота, рвота.

Кроме холестирамина, в качестве желчного секвестранта применяется также другая высокомолекулярная ионообменная смола — колестипол (сополимер диэтилпентамина и эпихлоргидрина). Он обладает более приятными вкусовыми качествами, чем холестирамин, при примерно одинаковой эффективности.

Всасыванию холестерина в кишечнике препятствует также бета-ситостерин (стероидное соединение растительного происхождения). У человека практически не всасывается из неповрежденного кишечника, однако при нарушении его барьерной функции обнаруживается в крови и может приводить к образованию ксантом. Препятствует абсорбции эндогенного и экзогенного холестерина. Последний эффект объясняется взаимодействием бета-ситостерина с желчными кислотами, которые необходимы для всасывания холестерина. Бета-ситостерин образует также комплексы с холестерином, вследствие чего с экскрементами выделяются повышенные количества холестерина. Уменьшаются содержание в плазме холестерина и триглицеридов, а также концентрация ЛПНП, хотя синтез холестерина в печени компенсаторно усиливается.

Эффективность препарата невысокая. Стоимость значительная. Переносится препарат хорошо. Возможны побочные эффекты: понос, иногда тошнота и рвота.

К числу *веществ, способствующих экскреции и катаболизму холестерина*, относятся полиненасыщенные (полиеновые) жирные кислоты (линолевая, линоленовая и арахидоновая). Они увеличивают содержание холестерина в желчи и экскрементах, а также интенсивность его катаболизма в печени. В медицинской практике применяют препараты линетол и арахиден (содержат смеси этиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот). Линетол получают из льняного масла, а арахиден — из липидов поджелудочной железы и надпочечников крупного рогатого скота. Оба препарата применяют как один из компонентов в комплексной терапии гиперлипопротеинемии II–V типа. Вводят их энтерально.

Пробукол (лорелко) по химическому строению относится к бисфенолам (напоминает токоферол). Механизм гиполипидемического действия пробукола недостаточно ясен. Он уменьшает содержание в плазме крови ЛПНП, стимулирует захват печенью ЛПНП (без участия рецепторов). На уровень триглицеридсодержащих липопротеинов практически не влияет. Показано, что он обладает антиоксидантной активностью, благодаря чему угнетает окисление ЛПНП, снижая их атерогенность.

Недостатком пробукола является то, что он снижает содержание в крови ЛПВП.

Назначают препарат внутрь. Всасывается не полностью (около 10%) и медленно. $t_{1/2}$ ~ 1 мес. После прекращения приема обнаруживается в крови в течение 3–5 мес. При этом гиполипидемический эффект сохраняется до 3–6 нед. Выделяется преимущественно с желчью в кишечник, откуда выводится с экскрементами.

Максимальный эффект развивается через 1–3 мес. Переносится препарат хорошо. Из побочных эффектов наиболее часты тошнота, диарея, боли в области живота.

Ряд важных препаратов относится к *группе фибратов — производных фиброевой кислоты* (гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат). Они

повышают активность липопротеинлипазы эндотелия, увеличивают число ЛПНП-рецепторов и стимулируют эндоцитоз ЛПНП печенью. Уменьшают также синтез в печени и поступление в кровь ЛПОНП. Кроме того, в небольшой степени ингибируют синтез холестерина в печени (в основном на стадии образования мевалоновой кислоты). В итоге в крови снижается содержание ЛПОНП, в меньшей степени — ЛПНП (см. табл. 22.1).

По эффективности гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат и ципрофибрат (липанор) сходны. Имеются некоторые различия в их фармакокинетике (табл. 22.4). Наиболее длительно действуют фенофибрат (20—25 ч) и ципрофибрат (> 48 ч). Максимальный клинический эффект развивается медленно (для гемфиброзила через 4 нед).

Таблица 22.4. Фармакокинетика некоторых фибратов

Препарат (активный метаболит)	Всасывание из пищеварительного тракта	Скорость достижения максимальной концентрации, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Время снижения концентрации веществ в крови на 50% ($t_{1/2}$, ч)	Выведение препаратов и метаболитов через почки
Гемфиброзил	Практически полное (> 90%)	1—2	95	1,5	70% неизмененного вещества; 2% — метаболиты
Безафибрат	Полное	2	94—96	~ 2	40% неизмененного вещества; 42% — метаболиты
Фенофибрат (фенофиброевая кислота)	~ 30%	4—8	95	20—25	60% — метаболиты

Из побочных эффектов возможны тошнота, диарея, сонливость, кожные высыпания, лейкопения, холецистит, образование холестериновых желчных камней, аритмии, снижение либидо, иногда сосудистые нарушения[1].

Кислота никотиновая (ниацин) уменьшает содержание в плазме крови ЛПОНП, в меньшей степени ЛПНП и ЛППП. Уровень триглицеридов начинает снижаться раньше (через 1—4 дня), чем холестерина (на 5—7-й день). Кислота никотиновая угнетает липолиз в жировой ткани (благодаря активации фосфодиэстеразы уменьшается содержание цАМФ, что понижает активность внутриклеточной липазы). При этом содержание в крови жирных кислот и их поступление к печени снижаются. Естественно, это сказывается на биосинтезе триглицеридов и ЛПОНП[2]. Содержание ЛПОНП и ЛПНП в плазме уменьшается. При длительном применении кислота никотиновая повышает уровень ЛПВП.

Она хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Выделяется с мочой, в основном в виде неизмененного вещества и частично — его метаболитов.

---

[1] Имеются данные, что на фоне длительного применения первого препарата из группы фибратов — клофибрата увеличивается смертность, не связанная с патологией сердечно-сосудистой системы. Кроме того, отмечена тенденция повышения частоты опухолей пищеварительного тракта и печени. Поэтому в настоящее время его применяют редко.

[2] По данным ряда авторов кислота никотиновая ингибирует синтез холестерина.

Принимается в высоких дозах (примерно в 100 раз выше доз кислоты никотиновой, назначаемой в качестве витамина).

Применение кислоты никотиновой ограничивают ее побочные эффекты: гиперемия кожи, зуд, рвота, диарея, возможны образование пептических язв желудка, дисфункция печени, гипергликемия, гиперурикемия и др.

Для снижения выраженности побочного действия кислоты никотиновой синтезированы ее малорастворимые соли, эфиры, амиды, медленно гидролизующиеся до кислоты, но длительно поддерживающие определенный ее уровень в крови. Наиболее эффективными из них оказались пиридилкарбинол (роникол), холексамин. Кроме того, нашли применение такие производные кислоты никотиновой, как ксантинола никотинат и инозитолникотинат.

Гиполипидемическим эффектом обладает также декстротироксин (D-тироксин). Он представляет собой синтетический правовращающий изомер гормона щитовидной железы тироксина. Декстротироксин активирует катаболизм холестерина в печени. Под влиянием микросомальных ферментов печени холестерин более интенсивно превращается в желчные кислоты. В плазме крови снижается содержание ЛПНП. В жировой ткани препарат может стимулировать липолиз, что способствует повышению синтеза ЛПОНП. В то же время уровень триглицеридов, а также основной обмен изменяются мало.

Препарат эффективен при энтеральном введении.

Декстротироксин аналогично эндогенному L-тироксину сенсибилизирует миокард к действию катехоламинов, что способствует развитию или усилению стенокардии и сердечных аритмий. Это может приводить к повышению смертности при ишемической болезни сердца. Поэтому в ряде стран применение декстротироксина прекращено или значительно ограничено, хотя отрицательное влияние препарата на сердце и может быть нивелировано β-адреноблокаторами. Декстротироксин в основном назначают пациентам молодого возраста, особенно с гипофункцией щитовидной железы.

Еще раз следует подчеркнуть, что во многих случаях при лечении гиперлипопротеинемий наиболее выраженный эффект дает комбинированное применение препаратов с разным механизмом действия (статины + холестирамин; гемфиброзил + холестирамин; кислота никотиновая + колестипол; кислота никотиновая + статины + секвестранты желчных кислот; эзетимиб + статины).

В комплексе противоатеросклеротических средств используют и так называемые *эндотелиотропные препараты (ангиопротекторы)*, снижающие проницаемость эндотелия для атерогенных липопротеинов. К таким препаратам относится пармидин (пиридинолкарбамат, ангинин, продектин). Обладая антибрадикининовым эффектом, он тормозит отек и уменьшает проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, пармидин улучшает микроциркуляцию в сосудистой стенке, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Способствует регенерации эластических и мышечных волокон в местах отложения холестерина. Снижает свертываемость крови. Вводят его внутрь в течение нескольких месяцев. Переносится препарат хорошо. Иногда вызывает тошноту, аллергические реакции.

Определенное значение в профилактике развития атеросклероза и его осложнений придается также *антиоксидантам* (токоферола ацетат, кислота аскорбиновая и др.), влияющим на перекисные механизмы развития атеросклероза. Основной принцип их действия заключается в ингибировании свободнорадикального окисления липидов молекулярным кислородом.

Необходимо учитывать, что об эффективности и безопасности противоатеросклеротических препаратов или их сочетаний можно судить только на основании длительных клинических исследований на большом контингенте больных.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Ловастатин – *Lovastatin*	Внутрь 0,04 г	Таблетки по 0,02 и 0,04 г
Симвастатин – *Simvastatin*	Внутрь 0,01–0,04 г	Таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 и 0,04 г
Флувастатин – *Fluvastatin*	Внутрь 0,02–0,04 г	Капсулы по 0,02 и 0,04 г; таблетки по 0,01; 0,02 и 0,04 г
Гемфиброзил – *Gemfibrozil*	Внутрь 0,3–0,45 г	Капсулы по 0,3 г; таблетки по 0,45 г
Кислота никотиновая – *Acidum nicotinicum*	Внутрь 0,025–0,05 г	Порошок; таблетки по 0,05 г
Холестирамин – *Cholestyraminum*	Внутрь 12–16 г	Порошок (в упаковках по 500 г)
Пармидин – *Parmidinum*	Внутрь 0,25–0,75 г	Таблетки по 0,25 г

Глава 23

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ожирение проявляется в избыточном отложении жиров. Это возникает в результате нарушения в течение длительного времени энергетического баланса. При этом поступление энергии с пищей превосходит ее расход, например при недостаточной физической нагрузке. Естественно, что важнейшими факторами, способствующими развитию ожирения, являются повышенное содержание жиров в пищевом рационе и гиподинамия. Следует иметь в виду и генетическую предрасположенность к избыточной массе тела. Кроме того, важную роль играют психические и нейроэндокринные факторы, а также возраст.

Ожирение[1] представляет собой серьезную медицинскую проблему, так как является фактором риска развития диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, остеоартрита и многих других хронических заболеваний. Кроме того, увеличивается преждевременная смертность такого контингента людей. Поэтому снижение массы тела – не единственная цель; главная задача лечения ожирения заключается в уменьшении инвалидизации и смертности от заболеваний, сопутствующих ожирению.

Основной принцип лечения ожирения заключается в снижении калорийности принимаемой пищи и повышении физической активности. При недостаточной эффективности этих подходов приходится прибегать к фармакологическим препаратам. Средства, применяемые при лечении ожирения, могут быть представлены следующими группами:

[1] Предложен индекс массы тела – ИМТ (BMI; body mass index), который рассчитывается по формуле: $\frac{\text{Масса тела, кг}}{\text{Рост, м}^2}$. Считается, что в норме он соответствует 20–25, при избыточной массе тела – 25–30, при ожирении превышает 30.

1. Средства, подавляющие аппетит (анорексигенные средства).

2. Средства, стимулирующие липолиз и термогенез (агонисты β_3-адренорецепторов).

3. Средства, нарушающие всасывание жиров в пищеварительном тракте (ингибиторы липазы).

4. Средства, по органолептическим свойствам заменяющие жиры (обладающие низкой калорийностью или не всасывающиеся из пищеварительного тракта).

5. Средства, заменяющие сахар (не являющиеся углеводами и не участвующие в синтезе жиров).

Средства, понижающие аппетит (анорексигенные средства[1]) могут быть представлены следующими группами.

I. Средства, влияющие на катехоламинергическую систему (стимулирующие ЦНС)

Фепранон[2]

II. Средства, влияющие на катехоламинергическую и серотонинергическую системы

Сибутрамин

Все эти препараты влияют на центральные механизмы регуляции аппетита, локализованные в гипоталамусе (см. главу 15.1).

К эффективным анорексигенным веществам относится фенамин – соединение из группы фенилалкиламинов с центральным и периферическим симпатомиметическими свойствами. Механизм его действия заключается главным образом в том, что он усиливает высвобождение из нервных окончаний норадреналина и дофамина и угнетает их обратный захват (см. главу 11.6). При этом стимулируются центральные адренорецепторы и дофаминовые рецепторы (см. табл. 15.1), что приводит к угнетению центра голода. Кроме того, фенамин оказывает стимулирующее влияние на кору головного мозга и, возможно, вторично затормаживает центр голода. Однако анорексигенное действие – не единственный эффект фенамина. В связи с тем что это вещество относится к активным психостимулирующим средствам и обладает выраженным периферическим симпатомиметическим свойством, при его применении возникают беспокойство, бессонница, тахикардия, повышение артериального давления. Представляет опасность возможность развития физической лекарственной зависимости. Поэтому в качестве анорексигенного средства фенамин не используют.

Был синтезирован ряд аналогов фенамина (производные фенилалкиламина) с более избирательным анорексигенным действием, например фепранон (амфепранон). Фармакологически он сходен с фенамином, но уступает ему по способности уменьшать аппетит. Механизм анорексигенного эффекта фепранона аналогичен таковому фенамина, однако он в меньшей степени стимулирует ЦНС. Кроме того, у него не столь резко выражены периферические адреномиметические эффекты.

Назначение препарата сочетают с уменьшением приема пищи. Вводят фепранон внутрь, обычно за 30–60 мин до еды. Во избежание нарушения сна принимают его только в первой половине дня. Лечение необходимо проводить под наблюдением врача.

При использовании фепранона возможны побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, повышение артериального давления,

[1] О регуляции аппетита см. главу 15.

[2] Анорексигенные средства этой группы дезопимон и мазиндол в нашей стране исключены из номенклатуры лекарственных средств.

Химические структуры некоторых веществ, применяемых при ожирении

Фепранон

Сибутармин

Орлистат

аритмии) и ЦНС (беспокойство, нарушение сна). Отмечено развитие привыкания и физической лекарственной зависимости.

Противопоказан препарат при выраженной артериальной гипертензии, коронарной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения, при глаукоме, тиреотоксикозе, нервных заболеваниях, сопровождающихся повышением возбудимости ЦНС и судорогами.

Анорексигенным свойством обладают и избирательные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина. Однако известные ранее препараты этой группы[1] в связи с побочными эффектами больше не применяются. В качестве примера можно назвать флуоксетин, используемый в основном в качестве антидепрессанта (см. главу 11.2). Однако он обладает и выраженным анорексигенным эффектом.

Сибутрамин (меридиа) является анорексигенным средством, ингибирующим обратный нейрональный захват норадреналина, серотонина и дофамина. Понижает концентрацию в сыворотке крови мочевой кислоты, благоприятно влияет на содержание липидов.

Быстро и хорошо (~ 77%) всасывается из пищеварительного тракта. Бóльшая часть препарата метаболизируется при первом прохождении через печень. Образующиеся метаболиты обладают анорексигенной активностью. Сибутрамин и метаболиты в значительной степени связываются с белками плазмы крови; выделяются в основном почками.

Из побочных эффектов отмечаются прессорное действие, тахикардия, нарушение сна, головная боль, стимуляция ЦНС, запор и др.

Открытие на адипоцитах жировой ткани β_3-адренорецепторов и выяснение их стимулирующего влияния на липолиз и термогенез способствовали поиску агонистов этих рецепторов в качестве средств для лечения ожирения. Получены первые соединения этого типа и проведены предварительные клинические испыта-

[1] Использование анорексигенных препаратов этой группы фенфлурамина и дексфенфлурамина во многих странах прекращено, так как они могут вызывать легочную гипертензию и повреждение клапанов сердца.

ния. Применение указанных веществ приводило к снижению у пациентов повышенной массы тела, однако оценить перспективы таких соединений в лечении ожирения пока затруднительно.

Одним из путей лечения ожирения является ограничение всасывания жиров в кишечнике. Достигается это путем ингибирования фермента липазы, необходимой для всасывания пищевых жиров. Одним из таких препаратов является орлистат (ксеникал). Он необратимо ингибирует липазу в желудке и кишечнике, что препятствует гидролизу пищевых триглицеридов на свободные жирные кислоты и моноглицериды. При этом всасывание жиров (триглицеридов, холестерина) уменьшается примерно на 30% (при 3-кратном энтеральном приеме препарата в день). Несколько нарушается также всасывание жирорастворимых витаминов. Сам орлистат абсорбируется в незначительной степени. Около 83% препарата выделяется кишечником в неизмененном виде. Почками выводится менее 2% вещества. Полностью орлистат элиминирует через 3–5 дней. Побочные эффекты выражены в небольшой степени и зависят от содержания пищевых жиров. Обычно это императивные позывы к дефекации, боли в области живота, диарея, тошнота, рвота.

Кроме того, используются различные заменители жиров, обладающие более низкой калорийностью или плохо всасывающиеся из пищеварительного тракта. Органолептически и по консистенции они имитируют жиры и поэтому с успехом используются в кулинарии. Одним из таких заменителей является олестра, которая совсем не всасывается из кишечника. Она является производным полиэстера сукрозы, содержащим 6–8 боковых цепей в виде жирных кислот.

Олестра угнетает всасывание жирорастворимых витаминов (поэтому в ее состав добавляются витамины A, D, E и K), а также абсорбцию холестерина и желчных кислот. Снижает содержание в крови ЛПНП.

Побочные эффекты: спастические боли в области живота, диарея.

Для снижения калорийности пищи уже давно рекомендовано ограничивать прием сахара или пользоваться его заменителями неуглеводной структуры (типа сахарина, аспартама), которые по вкусу сходны с сахаром, но обладают низкой калорийностью или плохо всасываются из пищеварительного тракта. Это весьма рациональный путь, так как углеводы (глюкоза) являются одним из важных источников синтеза жиров в организме[1].

Поиски новых средств для лечения ожирения проводятся в основном в ряду веществ с анорексигенной активностью. Так, выделение гормона клеток жировой ткани *лептина* (см. главу 15.1), подавляющего аппетит, привело к созданию рекомбинантного лептина. Введение его страдающим ожирением способствует снижению массы тела. Однако это наблюдалось только при недостаточности эндогенного лептина.

Установлена важная роль в регуляции массы тела *нейропептида Y*, который повышает аппетит. Поэтому ведутся интенсивные поиски антагонистов этого пептида.

Аппетит подавляет и *меланокортин*, взаимодействующий со специальными рецепторами (MC_4). В эксперименте показано, что агонисты этих рецепторов уменьшают аппетит, а антагонисты повышают его. Естественно, что агонисты могут быть использованы в качестве возможных анорексигенных средств.

---

[1] Из рациона следует также исключить богатый углеводами белый хлеб или существенно уменьшить его потребление.

Выделен пептид *орексин*, который стимулирует аппетит. Вещества, блокирующие рецепторы орексина, в принципе должны понижать аппетит.

Большой интерес представляет *холецистокинин*, продуцируемый клетками пищеварительного тракта. Он не только влияет на некоторые функции желудочно-кишечного тракта (см. главу 15), но и функционирует в качестве фактора насыщения. В настоящее время исследуются перспективные для практики соединения, активирующие систему холецистокинина.

Таким образом, поиски анорексигенных средств существенно расширились. Очевиден несомненный прогресс в разработке новых принципов лечения ожирения. Это связано с успехами фундаментальных исследований, определивших новые «мишени» для действия препаратов. Однако по значимости на первом месте по-прежнему остается сочетание малокалорийной диеты с достаточной физической активностью. Фармакотерапия в данном случае имеет вспомогательный характер.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Фепранон — *Phepranonum*	Внутрь 0,025 г	Драже по 0,025 г
Сибутрамин — *Sibutramine*	Внутрь 0,005–0,015 г	Капсулы по 0,005 и 0,01 г
Орлистат — *Orlistat*	Внутрь 0,12 г	Капсулы по 0,12 г

Глава 24

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

При остеопорозе[1] происходит уменьшение массы и плотности костей, изменяется также их микроархитектоника, что приводит к повышению их хрупкости и увеличению риска переломов (позвонков, шейки бедра и др.) и является нередкой причиной инвалидизации и преждевременной смерти пожилых людей. Лечение таких больных длительное и требует значительных финансовых затрат. Большая распространенность остеопороза у людей среднего и старшего возраста стимулировала интенсивный поиск эффективных лекарственных средств для лечения и профилактики этой патологии.

Как известно, костная ткань[2] постоянно находится в процессе обновления. В течение всей жизни происходят резорбция кости (за счет деятельности остео-

---

[1] Остеопороз подразделяют на первичный [сенильный (старческий), постменопаузальный (климактерический)] и вторичный (возникающий в результате применения глюкокортикоидов, гепарина, тироксина и ряда других препаратов, а также при некоторых эндокринных заболеваниях — тиреотоксикозе, гиперпаратиреозе, гипогонадизме). Остеопороз развивается также при длительной иммобилизации, при состоянии невесомости.

[2] Костная ткань состоит из минеральной части — в основном из *гидроксиапатита* [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], а также из органической части — *остеоида* (син.: оссеин; включает коллаген, неколлагеновые белки, липиды).

кластов) и образование новой костной ткани (остеобластами). Масса костной ткани достигает максимума к 30 годам и затем постепенно снижается; к 75 годам она может уменьшиться на 30–50%. Остеопороз возникает при нарушении динамического равновесия между резорбцией кости и ее образованием. Регулируется этот баланс рядом эндогенных веществ: половыми гормонами, гормоном паращитовидной железы, гормоном роста, кортикостероидами, кальцитонином, витамином D и его метаболитами, специальными протеинами, регулирующими активность остеокластов (остеопротегерин и др.), цитокинами, ионами кальция. Кроме того, важную роль в поддержании нормальной массы и структуры костей играют механическая нагрузка и генетические факторы.

Препараты, оказывающие благоприятный эффект при остеопорозе, могут быть представлены следующими группами:

I. Гормоны, их аналоги и производные

1. Половые гормоны (эстрогены, андрогены)
2. Кальцитонины

II. Активные метаболиты и производные витамина D_3 (альфакальцидол, кальцитриол)

III. Комбинированный препарат животного происхождения (оссеин-гидроксиапатит)

IV. Синтетические соединения

1. Бисфосфонаты (этидронат, памидронат, алендронат и др.)
2. Фториды (натрия фторид, натрия монофторфосфат)
3. Соли кальция (кальция карбонат, цитрат и др.)
4. Соли стронция (стронция ранелат)
5. Анаболические стероиды (ретаболил, феноболин)

Фармакотерапевтическая эффективность приведенных веществ обусловлена их способностью в той или иной степени восстанавливать нарушенный баланс между образованием кости и ее резорбцией. Исходя из основной направленности действия препаратов, их можно классифицировать следующим образом.

Средства, подавляющие резорбцию костной ткани	Средства, способствующие образованию и минерализации костной ткани
Эстрогены Кальцитонины Бисфосфонаты	Препараты фтора Анаболические стероиды
Оссеин-гидроксиапатит Соли кальция[1] Соли стронция Активные метаболиты и производные витамина D_3[1]	

Остеопороз обычно возникает у людей пожилого возраста и связан, как правило, со снижением продукции половых гормонов. Чаще остеопорозом страдают женщины 50–55 лет и старше. Обусловлено это дефицитом эстрогенов, наблюдаемым в менопаузе. При развившемся остеопорозе у 1/3–1/6 женщин возникают переломы. Основным средством профилактики в данном случае являются *эстро-*

[1] Механизм лечебного эффекта при остеопорозе активных метаболитов и производных витамина D_3 и солей кальция недостаточно ясен. Несомненно, что эти препараты способствуют минерализации кости. Однако ряд авторов считают, что они оказывают и антирезорбтивное действие.

гены, которые принимают в течение 5–10 лет. Эстрогены, оказывающие угнетающее влияние на остеокласты, уменьшают резорбцию костной ткани. Учитывая предполагаемую возможность повышения при этом частоты рака грудной железы и матки, считаются целесообразным применять эстрогены совместно с гестагенами. Полагают, что такое сочетание гормонов снижает риск развития указанных опухолевых заболеваний.

При постменопаузальном остеопорозе используют также активные метаболиты витамина D_3, бисфосфонаты, кальцитонин, соли стронция и другие препараты, подавляющие процесс резорбции костной ткани и(или) стимулирующие ее образование.

Одним из естественных регуляторов гомеостаза кальция является гормон *кальцитонин*, продуцируемый специальными клетками щитовидной железы (см. главу 20.2.3). Его действие в основном направлено на костную ткань: он подавляет активность остеокластов и таким путем снижает резорбцию кости. Созданы различные препараты кальцитонина: синтетический кальцитонин человека (сибакальцин), природный свиной кальцитонин (кальцитрин), синтетический кальцитонин лосося (миакальцик), кальцитонин угря (элкатонин). В медицинской практике наиболее часто применяют миакальцик. Вводят его подкожно, внутримышечно и интраназально (спрей). Поскольку кальцитонин понижает содержание ионов кальция в крови, необходимо дополнительно вводить соли кальция. Применяют миакальцик при постменопаузальном, сенильном, кортикостероидном остеопорозе. Помимо влияния на обмен кальция, кальцитонины обладают отчетливым болеутоляющим эффектом. Поэтому особенно целесообразно использование препаратов кальцитонина при остеопорозе, сопровождающемся болями.

Побочные эффекты довольно часты: возможны тошнота, снижение аппетита, покраснение кожных покровов и др. У ряда больных возникает резистентность к препарату, что объясняют образованием антител или уменьшением числа рецепторов, с которыми взаимодействует миакальцик. Перерывы в лечении уменьшают вероятность развития устойчивости к препарату. Можно чередовать препараты, получаемые из различных источников.

Имеются данные, что терипаратид (аминокислотный фрагмент паратиреоидного гормона человека; ПТГ1-34) при прерывистом применении в малых дозах стимулирует остеобласты и повышает плотность трабекул кости, что оказывает благоприятное влияние при остеопорозе. Однако эти сведения требуют дополнительных исследований.

Важная роль в регуляции кальция принадлежит *активным метаболитам и производным витамина* D_3 (кальцитриол, альфакальцидол). Они способствуют всасыванию в кишечнике кальция и фосфора, а также реабсорбции кальция в почечных канальцах, стимулируют мобилизацию кальция и фосфора из костей и поступление их в плазму крови. При насыщении последней происходит повышение минерализации костей. Указанные препараты применяют при гипокальциемии, а также при остеопорозе.

Кальцитриол хорошо всасывается из кишечника. Максимальное повышение содержания ионов кальция в крови определяется примерно через 10 ч. Длительность действия 3–5 дней. Метаболизируется препарат в печени. Выделяется в основном с желчью в кишечник. Вводят его внутрь и внутривенно.

Сходными свойствами обладает альфакальцидол, однако он реже, чем кальцитриол, вызывает чрезмерную гиперкальциемию.

При остеопорозе назначают также комплексный препарат оссеин-гидроксиапатит (остеогенон), получаемый из костной ткани животных. Считают, что он активирует остеобласты и, следовательно, стимулирует костеобразование, а также ингибирует остеокласты, препятствуя резорбции кости. Однако механизм действия этого препарата требует уточнения. Побочные эффекты практически отсутствуют. Обычно он комбинируется с другими препаратами.

Снижение уровня поступающего в организм кальция может приводить к недостаточному образованию в костной ткани гидроксиапатита, что способствует развитию остеопороза. Эти нарушения могут быть нивелированы введением *препаратов кальция*[1] (используются различные соли – карбонат, цитрат и др.). Их применение целесообразно в основном с профилактической целью. Вводят эти препараты энтерально.

Из синтетических препаратов широкое применение при лечении остеопороза получили производные пирофосфорной кислоты – *бисфосфонаты*[2] (этидронат, памидронат, алендронат и др.; см. структуры). Эти вещества прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита кости и благодаря химической и биологической стабильности сохраняются в костной ткани многие месяцы и годы. При резорбции кости происходит локальное высвобождение бисфосфонатов. При этом они понижают активность и число остеокластов и соответственно уменьшают интенсивность резорбции кости. Бисфосфонаты влияют также на остеобласты, снижая их стимулирующее влияние на остеокласты.

Наибольший интерес вызывают бисфосфонаты, практически не подавляющие кальцификацию костей и не вызывающие остеомаляцию (например, алендронат).

Химические структуры некоторых бисфосфонатов[3]

```
                                     NH2
                                     |
     O-  CH3  O-              O-  (CH2)3  O-
     |    |   |               |     |     |
  O==P----C---P==O         O==P-----C-----P==O
     |    |   |               |     |     |
     O-   OH  O-              O-    OH    O-
      Этидронат                  Алендронат

                    CH3
                   /
          H3C   (CH2)4
             \  /
              N
              |
        O-  (CH2)2  O-
        |     |     |
     O==P-----C-----P==O
        |     |     |
        O-    OH    O-
           Ибандронат
```

[1] Выпускаются комбинированные кальцийсодержащие препараты: витрум кальциум + витамин D_3 (кальция карбонат + холекальциферол), а также остеомаг и остеомаг форте. В состав двух последних препаратов входят кальция карбонат, холекальциферол, магний, медь, цинк, марганец, бор.

[2] Выделяют бисфосфонаты трех поколений: I – этидронат, клодронат, II – алендронат, памидронат, III – ризедронат, ибандронат (бондронат). Основное различие препаратов разных поколений заключается в степени угнетения кальцификации костей и способности вызывать остеомаляцию. Этот неблагоприятный эффект уменьшается от I к III поколению.

[3] Структуры других препаратов, применяемых при остеопорозе, см. в соответствующих разделах.

Поэтому такие препараты не только назначают курсами, но и дают непрерывно в течение длительного времени.

Бисфосфонаты плохо всасываются из пищеварительного тракта (< 10%), поэтому принимать их следует натощак. Около половины всосавшегося вещества депонируется в костях, остальная часть выводится в неизмененном виде почками. Вводят препараты и парентерально (внутривенно путем инфузии).

Переносятся они хорошо. Из побочных эффектов у памидроната выражено раздражающее действие, поэтому его вводят только парентерально. Этидронат может нарушать минерализацию костей и вызывать остеомаляцию. Более безопасны в этом отношении бисфосфонаты II–III поколения, в частности алендронат. В больших дозах он оказывает небольшое раздражающее действие, однако обычно это не препятствует его длительному энтеральному введению.

Применяются бисфосфонаты не только при остеопорозе, но и при костной болезни Педжета[1], гиперкальциемии, гиперпаратиреозе, а также при поражении костей при опухолевых заболеваниях. Одним из препаратов, применяемых преимущественно при последней патологии, особенно когда остеолиз сопровождается болями, является клодронат натрия (бонефос). Из пищеварительного тракта он всасывается плохо. Биодоступность 1–2%. Поэтому при необходимости создания высоких концентраций препарат вводят внутривенно. Он быстро распределяется в тканях. Имеет выраженное сродство к костям. Из организма выделяется почками (~ 70% неизмененного вещества экскретируется в 1-е сутки). Вводят внутривенно и внутрь. Переносится препарат хорошо. Из побочных эффектов чаще всего отмечаются диспепсические явления (тошнота, рвота, боли, диарея и др.). Минерализацию костей нарушает в меньшей степени, чем этидронат.

Динатрий памидронат (аредиа) также применяют преимущественно при остеолизе и гиперкальциемии[2], возникающих при ряде злокачественных опухолей, обычно с метастазированием в костную ткань (при раке грудной железы, дыхательных путей, при миеломной болезни и др.). Препарат подавляет резорбцию костей и снижает содержание ионов кальция в плазме крови. Это замедляет прогрессирование опухолевого поражения костей, уменьшает боли. Вводят препарат путем внутривенной инфузии. Из побочных эффектов возможны лихорадка, диспепсические явления, миалгия, лимфоцитопения, анемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипомагниемия, аллергические реакции и др.

Что касается *фторидов*, то, несмотря на длительное применение, единого мнения о целесообразности их использования при остеопорозе до сих пор нет. Тем не менее многие клиницисты продолжают назначать эти препараты, отмечая определенный положительный эффект. Связан последний со стимуляцией остеобластов и усилением их пролиферации. Одним из лимитирующих факторов в применении фторидов является небольшая терапевтическая широта. Кроме того, они вызывают многие побочные эффекты: поражения костной ткани (флюороз), пищеварительного тракта (тошнота, рвота, боли, кровотечения), остеомаляцию и др. Из группы фторидов менее токсичен натрия монофторфосфат.

Новым препаратом для лечения остеопороза является стронция ранелат (бивалос). Он стимулирует процесс образования кости и подавляет ее резорбцию.

---

[1] Костная болезнь Педжета (остоз деформирующий) характеризуется деформацией многих костей с выраженным гиперостозом, утолщением и искривлением костей, а также патологической перестройкой костной ткани.

[2] Опухоли могут индуцировать резорбцию костей либо непосредственно при метастазах в кости, либо гуморально за счет продукции остеолитических факторов.

Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность порядка 27%. Переносится препарат хорошо. Иногда наблюдается тошнота, диарея, головная боль. Стронция ранелат разрешен для медицинского применения. Однако препарат требует более широкого клинического исследования, особенно в отношении его безопасности.

Анаболические стероиды увеличивают массу костной ткани и таким путем задерживают развитие остеопороза. Однако с ними связаны многие неблагоприятные моменты (маскулинизирующий эффект, повышение содержания в плазме ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, нарушение функции печени и др.), поэтому их применение ограничено (особенно у женщин в постменопаузальном периоде).

Следует подчеркнуть, что при остеопорозе нередко сочетают вещества с разным механизмом действия. Частым компонентом комбинированной терапии являются соли кальция.

Важно учитывать также, что некоторые препараты, не имеющие прямого отношения к лечению данной патологии, могут влиять на баланс ионов кальция. Так, мочегонные средства из группы тиазидов уменьшают экскрецию ионов кальция (очевидно, за счет увеличения их реабсорбции в дистальных канальцах почек). Если тиазиды принимают длительное время (месяцами), то при остеопорозе они могут повышать плотность костной ткани и уменьшать частоту переломов.

Другой представитель диуретиков, фуросемид, наряду с выраженным повышением диуреза уменьшает реабсорбцию ионов кальция в восходящей части петли Генле и в итоге увеличивает выведение ионов кальция. Аналогичным образом действует кислота этакриновая.

Таким образом, разные мочегонные средства оказывают неодинаковое влияние на обмен ионов кальция.

Препараты

Название[1]	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Этидронат – *Etidronate*	Внутрь 0,005 г/кг	Таблетки по 0,2 и 0,4 г
Памидронат – *Pamidronate*	Внутривенно 0,015 г	Флаконы, содержащие 0,015 или 0,03 г сухого вещества (растворяют перед употреблением)
Алендронат – *Alendronate*	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,01 г

[1] Данные о гормонах и витаминах см. в соответствующих главах.

Глава 25
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Подагра проявляется повышением содержания в крови мочевой кислоты, отложением ее микрокристаллов в суставах и других тканях, а также образованием камней из мочевой кислоты (уратов) в мочевыводящих путях. Мочевая кислота является конечным продуктом обмена пуриновых оснований. Из организма выводится почками. В почечных клубочках происходит фильтрация мочевой кислоты (примерно 95% от содержания в плазме крови), в проксимальных почечных

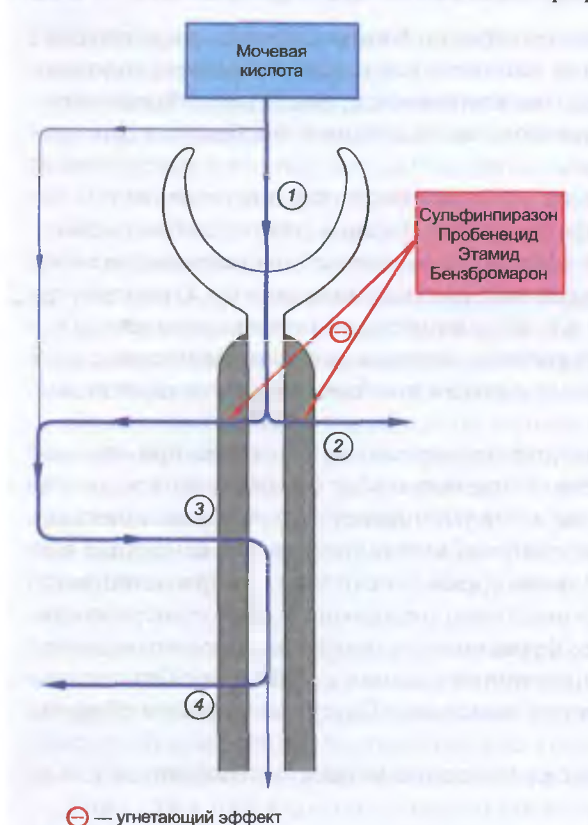


Рис. 25.1. Принципы выведения мочевой кислоты почками и локализация действия урикоз-урических средств (дана схема нефрона).
1 – фильтрация; 2, 4 – реабсорбция; 3 – секреция.

канальцах – практически полная реабсорбция. Второй этап заключается в секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах и ее последующей повторной активной реабсорбции (~ 80%).

К числу средств, применяемых при лечении подагры, относятся препараты, уменьшающие содержание мочевой кислоты в крови, а также противовоспалительные средства. Уменьшить содержание мочевой кислоты в плазме крови можно двумя путями:

1) повышением выведения мочевой кислоты из организма;

2) угнетением образования мочевой кислоты.

Препараты, способствующие выведению мочевой кислоты, называют *урикозурическими средствами.* К ним относятся антуран, этамид, пробенецид, бензбромарон (рис. 25.1). Их применяют для профилактики приступов подагры.

Сульфинпиразон (антуран) является производным пиразолона (сходен по структуре с бутадионом). В больших дозах угнетает реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах, что повышает ее выведение с мочой. В малых дозах снижает секрецию мочевой кислоты, задерживая ее в организме. Уменьшает также выведение (секрецию) почками бензилпенициллина.

Как уже отмечалось ранее, сульфинпиразон снижает агрегацию тромбоцитов (см. главу 19; 19,1). Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Продолжительность действия около 10 ч. Препарат и его метаболиты выделяются почками.

Из побочных эффектов наиболее характерно раздражающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта (поэтому препарат следует принимать с пищей), возможны аллергические реакции, образование камней в мочевыводящих путях, редко — угнетение кроветворения.

Аналогичным механизмом урикозурического действия обладают пробенецид и этамид. Кроме того, оба препарата, как и антуран, уменьшают выведение бензилпенициллина и ряда других веществ, выделяющихся в почечные канальцы путем секреции.

Пробенецид является производным бензойной кислоты. Он хорошо всасывается при энтеральном введении. Максимальная концентрация в плазме накапливается в среднем через 3 ч. Действует продолжительно ($t_{1/2}$ = 8–10 ч). Бóльшая часть препарата связывается с белками плазмы. Выделяется он почками, преимущественно путем секреции. Пробенецид может вызывать раздражение слизистой

оболочки пищеварительного тракта, кожные аллергические реакции, образование камней в почках.

Этамид также относится к числу производных бензойной кислоты. Сходен по структуре с пробенецидом. Хорошо всасывается из кишечника. Переносится хорошо. Возможны диспепсические нарушения, выпадение в моче уратов и образование конкрементов.

Эффективным урикозурическим средством является бензбромарон (нормурат, хипурик). Он угнетает реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах. Кроме того, ингибирует синтез пуриновых оснований и уменьшает всасывание мочевой кислоты в кишечнике. Полностью всасывается из пищеварительного тракта. Переносится хорошо. У части пациентов развиваются диарея и зудящая кожная сыпь.

В качестве противоподагрического средства иногда используют уродан. Считают, что компоненты этого сложного порошка (соли пиперазина и лития) образуют с мочевой кислотой легкорастворимые соединения, что способствует выведению мочевой кислоты из организма.

К средствам, угнетающим образование мочевой кислоты в организме, относится аллопуринол (милурит). Он является структурным аналогом гипоксантина. В организме превращается в аллоксантин, который также препятствует образованию мочевой кислоты, но по активности уступает аллопуринолу. Механизм действия обоих соединений объясняется их ингибирующим влиянием на ксантиноксидазу (схема 25.1), что препятствует образованию из гипоксантина и ксантина мочевой кислоты. На фоне действия аллопуринола с мочой вместо мочевой кислоты выделяются более легкорастворимые гипоксантин и ксантин.

Аллопуринол быстро всасывается из кишечника. Максимальная концентрация в плазме определяется в диапазоне от 1 до 2 ч. Нормализация содержания мочевой кислоты в плазме крови отмечается через 7–10 дней, рассасывание ее отложений в тканях – через несколько месяцев. Выделяются аллопуринол и его метаболиты почками. Около 20% невсосавшегося аллопуринола выводится кишечником. Переносится препарат хорошо. Возможны кожные аллергические реакции, диспепсические нарушения, обострения подагры, редко — угнетение лейкопоэза и апластическая анемия.

Химические структуры некоторых противоподагрических средств

Этамид

Антуран

Пробенецид

Колхицин

Аллопуринол → Аллоксантин

Пурины → Гипоксантин —Ксантин-оксидаза→ Ксантин —Ксантин-оксидаза→ Мочевая кислота (2,6,8-триоксипурин)

⊖ — угнетающее действие

Схема 25.1. Локализация действия аллопуринола.

Рассмотренные группы противоподагрических препаратов используются при хроническом течении подагры (табл. 25.1). Основная цель заключается в нормализации обмена мочевой кислоты для предупреждения приступов заболевания. При острых приступах подагры, являющихся воспалительной реакцией на микрокристаллы солей мочевой кислоты (ураты), откладывающиеся в соединительной ткани, необходимо применение противовоспалительных средств, устраняющих воспаление и боль. Для этих целей можно воспользоваться глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными средствами (диклофенак-натрий, бутадион, индометацин и др.[1]). Выраженным противовоспалительным эффектом, проявляющимся при подагре, обладает алкалоид безвременника осеннего (*Colchicum autumnale L.*) колхицин. Он подавляет митотическую активность гранулоцитов и других подвижных клеток (за счет взаимодействия с их микротубулярным белком). Угнетает миграцию гранулоцитов в очаг воспаления. Уменьшает продукцию гликопротеина, молочной кислоты и ряда ферментов, возникающую в процессе фагоцитоза гранулоцитами кристаллов мочевой кислоты и способствующую развитию воспалительного процесса. Задерживает отложение в ткани микрокристаллов мочевой кислоты. Все это проявляется в виде противовоспалительного эффекта. Последний развивается относительно быстро, и приступ подагры купируется в течение нескольких часов.

Колхицин снижает температуру тела, повышает артериальное давление, угнетает центр дыхания, нарушает нервно-мышечную передачу.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови образуется примерно через 60 мин. Выводятся колхицин и

[1] Салицилаты в данном случае противопоказаны, так как в небольших дозах они угнетают процесс секреции мочевой кислоты в почечных канальцах и усиливают явления подагры.

Таблица 25.1. Средства, применяемые при лечении подагры

Основная направленность действия	Показания к применению	
	профилактика приступов подагры	купирование острого приступа подагры
Средства, способствующие выведению мочевой кислоты (урикозурические средства)	Сульфинпиразон Пробенецид Этамид Бензбромарон	
Средства, угнетающие образование мочевой кислоты	Аллопуринол	
Противовоспалительные средства		Колхицин Диклофенак-натрий Бутадион Индометацин Глюкокортикоиды

его метаболиты в основном кишечником, в меньшей степени – почками (10–20%) в течение нескольких дней. Применяется колхицин главным образом для купирования острых приступов подагры, иногда – для их предупреждения.

Колхицин обладает высокой токсичностью и небольшой широтой терапевтического действия; часто вызывает побочные эффекты. Наиболее типично поражение желудочно-кишечного тракта, где колхицин накапливается в значительных количествах. Проявляется это тошнотой, рвотой, диареей, болями в области живота. Вызывает также лейкопению, которая сменяется лейкоцитозом. При длительном применении могут развиться агранулоцитоз, апластическая анемия, алопеция и другие неблагоприятные эффекты.

При лечении подагры эффективно комбинированное применение препаратов с разным механизмом действия (например, аллопуринол + антуран, колхицин + пробенецид и т.п.).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Этамид – *Aethamidum*	Внутрь 0,35 г	Таблетки по 0,35 г
Сульфинпиразон – *Sulfinpyrazone*	Внутрь 0,1 г	Таблетки по 0,1 г
Бензбромарон – *Benzbromarone*	Внутрь 0,1 г	Таблетки по 0,1 г
Аллопуринол – *Allopurinolum*	Внутрь 0,1 и 0,3 г	Таблетки по 0,1 и 0,3 г

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ (главы 26–27)

Глава 26

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергены, физические и химические стимулы. Они вызывают как местные,

так и общие (генерализованные) реакции. Воспалительные реакции, возникающие при многих формах патологии инфекционной и неинфекционной природы, могут быть чрезмерно выраженными, что приводит к нарушению функции органов и тканей. Отсюда ясно, что, помимо этиотропной терапии (если она возможна), рациональное подавление процесса воспаления имеет большое практическое значение. В настоящее время противовоспалительные средства являются обязательным компонентом фармакотерапии многих заболеваний и патологических состояний.

Воспаление – сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами. Последние продуцируются различными клеточными элементами, участвующими в воспалении (тучные клетки, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты/макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты). Они секретируют такие биологически активные вещества, как простаноиды, лейкотриены, NO, фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ; PAF[1]), гистамин, некоторые интерлейкины и др.[2] Поэтому возможности фармакологической регуляции воспаления довольно разнообразны. Обычно они сводятся к подавлению выработки и высвобождения веществ, стимулирующих процесс воспаления.

С точки зрения создания противовоспалительных средств большой интерес представляют вещества, влияющие на образование биологически активных веществ из фосфолипидов клеточных мембран клеток, принимающих участие в воспалительном процессе (схема 26.1; табл. 26.1)[3]. Основная направленность действия таких веществ сводится к следующему:

1. Ингибирование фосфолипазы A_2, контролирующей образование простаноидов (простагландинов, тромбоксана), лейкотриенов и ФАТ; по такому принципу действуют глюкокортикоиды.

2. Ингибирование циклооксигеназы, регулирующей биосинтез простаноидов (нестероидные противовоспалительные средства).

3. Блокада простаноидных рецепторов (например, антагонист тромбоксана сулотробан).

4. Блокада 5-липоксигеназы, участвующей в образовании лейкотриенов (зилеутон).

5. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (для $ЛТD_4$ зафирлукаст).

6. Блокада рецепторов, с которыми взаимодействует ФАТ (аналоги ФАТ, алпразолам).

В таблице 26.2. приведены простаноиды и лейкотриены, их препараты и производные, а также вещества, влияющие на биосинтез эндогенных лигандов и их рецепторы. Все это дано применительно к периферическим тканям.

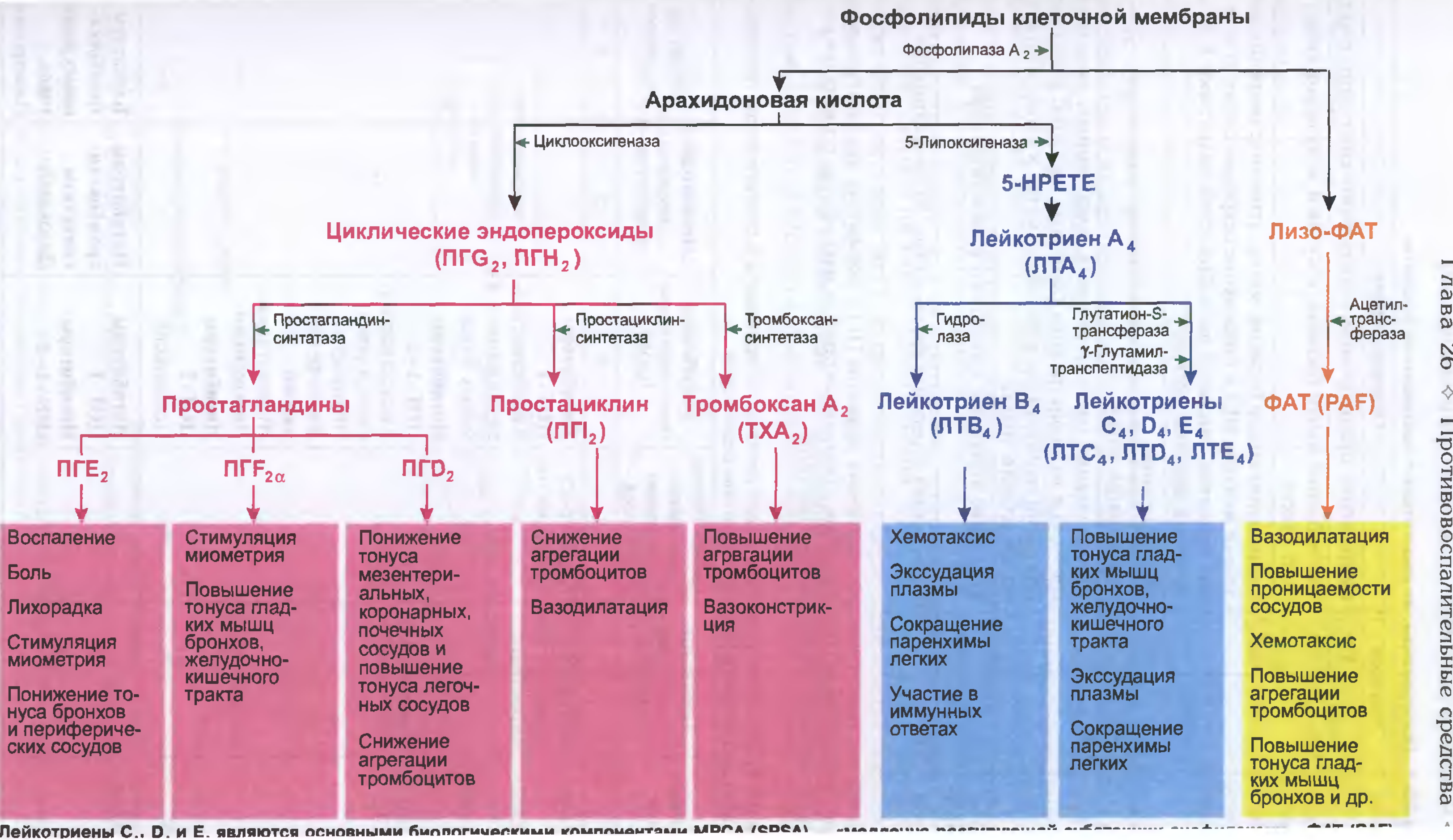
Противовоспалительные средства по химическому строению принято подразделять на стероидные и нестероидные.

---

[1] От *platelet activating factor* – фактор, активирующий тромбоциты. Биологически активный липид. Образуется из фосфолипидов под влиянием фосфолипазы A_2 во многих клетках, участвующих в процессе воспаления (в тромбоцитах, нейтрофилах, моноцитах, тучных клетках, эозинофилах, в почках, в эндотелии). Относится к медиаторам воспаления. Участвует также в развитии аллергических реакций. Вызывает сосудорасширяющий эффект, увеличивает проницаемость сосудов, вызывает хемотаксис лейкоцитов, активирует лейкоциты, повышает агрегацию тромбоцитов, оказывает спазмогенное действие на гладкие мышцы.

[2] Такие соединения называют *медиаторами воспаления*.

[3] Нередко метаболиты арахидоновой кислоты называют *эйкозаноидами* (от греч. *eicosa* – двадцать). Арахидоновая кислота является полиненасыщенной жирной кислотой, состоящей из 20 углеродных атомов.



Лейкотриены C., D. и E. являются основными биологическими компонентами МРСА (SRSA) …

Таблица 26.1. Простаноиды, их рецепторы и вызываемые эффекты

Простаноид	Рецептор		Основной эффект
$ПГЕ_2$[1]	EP	EP_1	Сокращение мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта
		EP_2	Расслабление мышц бронхов, сосудов и желудочно-кишечного тракта
		EP_3	Сокращение мышц бронхов, матки; угнетение секреции железами желудка HCl и повышение секреции слизи; угнетение липолиза; снижение высвобождения медиаторов в вегетативной нервной системе
		EP_4	Вазодилатация
$ПГF_{2\alpha}$	FP		Сокращения матки
$ПГD_2$	DP		Вазодилатация (мезентеральных, коронарных, почечных сосудов) и вазоконстрикция (легочных сосудов); угнетение агрегации тромбоцитов; релаксация матки и мышц желудочно-кишечного тракта
$ПГI_2$ (простациклин)	IP		Угнетение агрегации тромбоцитов; вазодилатация
TXA_2 (тромбоксан)	TP		Стимуляция агрегации тромбоцитов; вазоконстрикция

[1] Неизвестен тип рецепторов для следующих эффектов $ПГЕ_2$: повышение температуры тела, угнетение пролиферации Т-лимфоцитов, угнетение активации макрофагов, стимуляция высвобождения кортикостероидов и эритропоэтина.

Таблица 26.2. Метаболиты арахидоновой кислоты, их препараты и синтетические производные, ингибиторы их биосинтеза и блокаторы рецепторов

Эндогенные лиганды	Препараты эндогенных лигандов	Синтетические производные эндогенных лигандов	Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)	Ингибиторы других ферментов	Блокаторы рецепторов
1	2	3	4	5	6
Простагландин $F_{2\alpha}$ Простагландин E_2 Простагландин E_1	Динопрост Динопростон Апростадил	Карбопрост Мизопростол	**Ингибиторы ЦОГ-1** Кислота ацетилсалициловая в малых лозах **Ингибиторы ЦОГ-1–2** Кислота ацетилсалициловая Ибупрофен Диклофенак-натрий Индометацин Пироксикам **Ингибиторы ЦОГ-2** Целекоксиб		
Простациклин ($ПГI_2$)	Эпопростенол				
Тромбоксан (TXA_2)			**Ингибиторы ЦОГ-1** **Ингибиторы ЦОГ-1–2**	**Ингибиторы тромбоксансинтетазы** Дазоксибен	**Блокаторы тромбоксановых рецепторов** Дальтробан

Продолжение табл. 26.2

1	2	3	4	5	6
Лейкотриены (цистеинил-лейкотриены; CysLT)				**Ингибиторы 5-липоксигеназы** Зилеутон	**Блокаторы лейкотриеновых (CysLT) рецепторов** Зафирлукаст

К **стероидным противовоспалительным средствам** относятся глюкокортикоиды. Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением фосфолипазы A_2, необходимой для синтеза арахидоновой кислоты (схема 26.2). Имеются данные о том, что сами глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на фосфолипазу, а способствуют синтезу и высвобождению группы эндогенных протеинов — *липокортинов* (синоним — *аннексины*), которые и ингибируют указанный фермент. Учитывая, что глюкокортикоиды оказывают влияние на уровне синтеза арахидоновой кислоты, в их противовоспалительном действии имеет значение угнетение синтеза не только простаноидов, но и оксикислот и лейкотриенов, а также ФАТ (см. схему 26.1)[1]. Более подробно о фармакодинамике глюкокортикоидов см. в главе 20; 20.5.

К **нестероидным соединениям, обладающим противовоспалительной активностью**, относятся вещества, оказывающие ингибирующее влияние на циклоок-

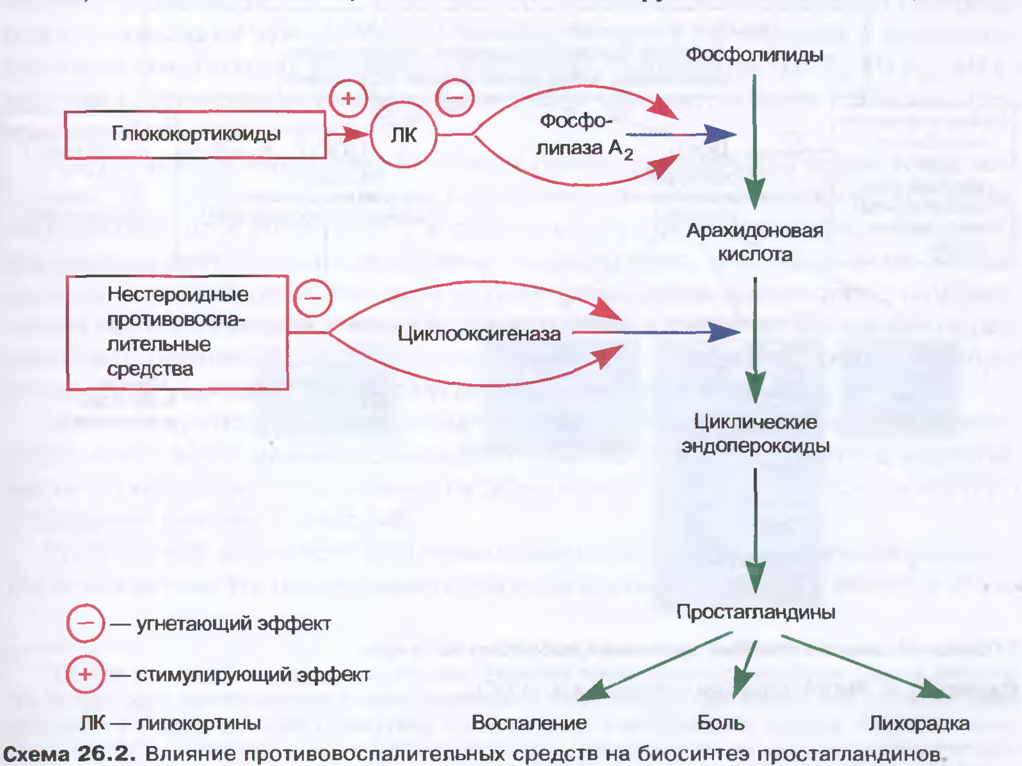


Схема 26.2. Влияние противовоспалительных средств на биосинтез простагландинов.

[1] Кроме того, имеются данные, что глюкокортикоиды угнетают индукцию циклооксигеназы-2. Это связано либо с угнетением специального протеина (AP-1), активирующего транскрипцию этого фермента, либо с действием на соответствующий ген.

сигеназу и таким путем снижающие биосинтез простаноидов (простагландинов и тромбоксана). За последние годы показано, что существуют по крайней мере две разновидности циклооксигеназ – 1-го и 2-го типов. Циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1; COX-1[1]) продуцируется в обычных условиях и регулирует образование в организме простаноидов. Продукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в значительной степени индуцируется процессом воспаления[2]. Поэтому начался поиск веществ, влияющих на различные типы циклооксигеназ. Наибольший интерес вызывает поиск избирательных ингибиторов ЦОГ-2, так как это, обеспечивая противовоспалительный эффект, снижает вероятность развития многих побочных проявлений, связанных с ингибированием физиологического (не связанного с воспалением) биосинтеза простаноидов. Первые избирательные ингибиторы ЦОГ-2 получены и прошли клинические испытания, поэтому нестероидные противовоспалительные средства целесообразно классифицировать следующим образом (схема 26.3).

I. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ-1 + ЦОГ-2)

Производные салициловой (орто-оксибензойной) кислоты

Кислота ацетилсалициловая[3]

Производные антраниловой (орто-аминобензойной) кислоты

Кислота мефенамовая Кислота флуфенамовая

Схема 26.3. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ).

---

[1] Аббревиатура, принятая в англоязычной литературе (от *cyclooxygenase*).

[2] Однако ЦОГ-2 образуется и в отсутствие воспаления (в ЦНС, почках, костях, репродуктивных органах, в некоторых опухолях).

[3] Кислота ацетилсалициловая в малых дозах избирательно ингибирует циклооксигеназу-1 (в этих дозах препарат оказывает антиагрегантное действие).

Производные индолуксусной кислоты
Индометацин
Производные фенилуксусной кислоты
Диклофенак-натрий
Производные фенилпропионовой кислоты
Ибупрофен
Производные нафтилпропионовой кислоты
Напроксен
Оксикамы
Пироксикам Лорноксикам
II. Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)
Целекоксиб

Большинство нестероидных противовоспалительных средств оказывают противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Как уже отмечалось, механизм противовоспалительного действия этих препаратов связывают с их ингибирующим влиянием на фермент циклооксигеназу, необходимую для синтеза циклических эндопероксидов. В результате уменьшается продукция простаноидов (см. схему 26.1). Это приводит к снижению таких проявлений воспаления, как гиперемия, отек, боль.

Механизм анальгетического действия связан с угнетающим влиянием этой группы веществ на синтез простагландинов (в результате ингибирования фермента циклооксигеназы; рис. 26.1). Как известно, простагландины вызывают гипералгезию – повышают чувствительность ноцицепторов к химическим и механическим стимулам. Поэтому угнетение синтеза простагландинов ($ПГЕ_2$, $ПГF_{2\alpha}$, $ПГI_2$) предупреждает развитие гипералгезии. Порог чувствительности к болевым стимулам при этом повышается.

Обычно анальгетический эффект таких препаратов особенно выражен при воспалении[1]. В этих условиях в фокусе воспаления происходят высвобождение и взаимодействие простагландинов и других медиаторов воспаления. Как было отмечено, простагландины вызывают гипералгезию, и на этом фоне болевая реакция на брадикинин, гистамин и другие медиаторы воспаления с ноцицептивной активностью значительно усиливается (как и в ответ на механическое раздражение). Поэтому подавление синтеза простагландинов приводит к болеутоляющему эффекту, что при воспалении проявляется особенно ярко.

Значение противовоспалительных свойств веществ в снижении боли обусловлено также и чисто механическими факторами. С уменьшением отека, инфильтрации тканей снижается давление на рецепторные окончания, что способствует ослаблению болевых ощущений.

Центральный компонент в болеутоляющем действии данной группы препаратов не исключен, что подтверждается на примере парацетамола, у которого пери-

---

[1] Особое положение занимает кеторолак. Является производным гетероарилуксусной кислоты. Из ингибиторов периферической циклооксигеназы он наиболее эффективен как болеутоляющее средство и в этом отношении сопоставим с опиоидными анальгетиками. Однако противовоспалительное действие выражено у него в небольшой степени. Оказывает также жаропонижающее и антиагрегантное действие. Биодоступность при энтеральном введении 80–100%. Применяется для подавления боли в послеоперационном периоде, при опухолях, травмах, при родах, почечной колике. Вводят внутрь и внутримышечно через 4–6 ч. При длительном применении выражено отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт (изъязвление слизистой оболочки) и почки. В связи с этим в ряде стран Европы использование препарата прекращено.

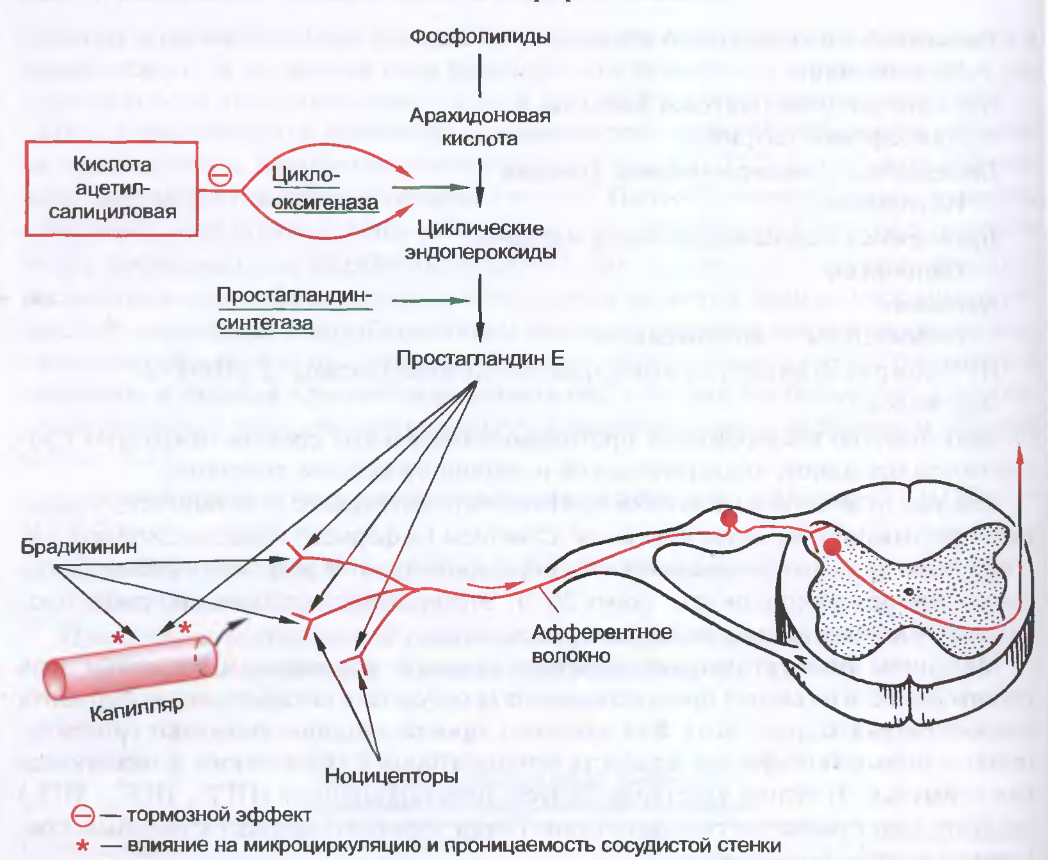


Рис. 26.1. Механизм анальгетического действия кислоты ацетилсалициловой.

ферический компонент (противовоспалительные свойства) практически отсутствует, а болеутоляющий эффект выражен в достаточной степени. И в данном случае имеет значение угнетение синтеза простагландинов, которые образуются в ЦНС. Очевидно, при этом нарушается только проведение болевых стимулов в афферентных путях без влияния на психический компонент боли и ее оценку.

Нестероидные противовоспалительные средства характеризуются жаропонижающим эффектом. Последний также связан с нарушением синтеза простагландинов, что проявляется уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе. Особенно активным пирогеном является простагландин E_1.

Снижение температуры тела происходит вследствие увеличения теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Жаропонижающий эффект достаточно отчетлив только при условии применения указанных средств на фоне лихорадки. При нормотермии они практически не изменяют температуру тела.

Из приведенной классификации следует, что большинство применяемых нестероидных противовоспалительных средств относится к ***неизбирательным ингибиторам циклооксигеназ*** (табл. 26.3).

Типичными представителями этой группы являются *производные салициловой кислоты* (салицилаты). Из них наиболее часто используют кислоту ацетилсалициловую (аспирин).

Таблица 26.3. Ингибирующее влияние ряда препаратов на разные типы циклооксигеназы (ЦОГ)

Препараты	Сравнительная ингибирующая активность*	
	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Кислота ацетилсалициловая (аспирин)	++	±
Диклофенак натрий (ортофен, вольтарен)	++	++
Анальгин (дипирон, метамизол натрий)	+	±
Ибупрофен (бруфен)	++	++
Индометацин (метиндол)	+++	++

* Определялись концентрации препаратов, в которых они ингибируют циклооксигеназу на 50%. Дана примерная относительная активность веществ в отношении разных типов циклооксигеназ (опыты на ЦОГ собак).
(±) – незначительная активность. Количеством (+) обозначена разная степень активности.

Салицилаты оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Кроме того, они влияют на функции многих систем и органов. В частности, стимулируют дыхание, что особенно четко проявляется при их введении в больших дозах. Объясняется это прямым возбуждением центра дыхания, а также повышенным образованием в тканях угольной кислоты. Увеличение частоты и амплитуды дыхания может приводить к респираторному алкалозу. При назначении салицилатов в терапевтических дозах нарушение кислотно-основного равновесия ограничивается компенсированным алкалозом, так как почки быстро выделяют основные соединения (а также K^+ и Na^+), и pH нормализуется. Однако буферная емкость тканевых жидкостей при этом снижается. На сердечно-сосудистую систему салицилаты влияют мало. Лишь в высоких дозах они оказывают некоторое прямое сосудорасширяющее действие.

Салицилаты могут влиять на печень, усиливая отделение желчи. Выделительную функцию почек они в целом не нарушают, угнетается лишь реабсорбция уратов и фосфатов. При применении салицилатов в больших дозах происходит увеличение экскреции мочевой кислоты (за счет уменьшения ее реабсорбции). В небольших дозах салицилаты угнетают только секрецию мочевой кислоты, и это может привести к повышению ее концентрации в крови.

На кроветворение в терапевтических дозах салицилаты не влияют. Возможна гипопротромбинемия (обычно в результате применения больших доз). Кислота ацетилсалициловая препятствует агрегации тромбоцитов, что имеет важное практическое значение. Это связано с угнетением биосинтеза тромбоксана (см. главу 19; 19.1).

В высоких дозах салицилаты стимулируют гипоталамус и повышают выделение АКТГ и соответственно глюкокортикоидов. Однако противовоспалительное действие салицилатов этим не определяется.

Салицилаты оказывают влияние на обмен веществ. При введении их в больших дозах наблюдаются уменьшение синтеза и увеличение распада аминокислот, белков и жирных кислот. При сахарном диабете салицилаты способствуют снижению содержания глюкозы в крови.

При введении внутрь салицилаты всасываются частично в желудке, но в основном в тонкой кишке. Абсорбируются быстро и полно. Метилсалицилат хорошо всасывается с кожной поверхности. Легко проникают салицилаты через тканевые барьеры. Более половины их связывается с белками крови. Химические превращения салицилатов происходят главным образом в печени. Образующиеся конъюгаты и неизмененные соединения выделяются почками.

Применяют салицилаты в качестве противовоспалительных средств при лечении острых и хронических ревматических заболеваний, а также как анальгетические средства при невралгии, миалгии, суставных болях.

Не следует злоупотреблять жаропонижающим действием салицилатов. Как известно, лихорадка является защитной реакцией организма, поэтому подавление ее в большинстве случаев дает не положительный, а отрицательный результат. Назначение салицилатов с целью снижения температуры тела целесообразно только при очень высокой температуре, которая неблагоприятно сказывается на состоянии организма.

Побочные эффекты при назначении салицилатов проявляются преимущественно диспепсическими явлениями. Так, довольно часты тошнота и рвота. Объясняется это в основном центральным влиянием веществ (на хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра) и частично раздражением слизистой оболочки желудка.

Вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее повреждение; появляются изъязвления, геморрагии. При систематическом приеме кислоты ацетилсалициловой эти явления возникают в значительном проценте случаев. Кроме того, у ряда больных отмечаются звон в ушах, ослабление слуха, аллергические реакции (ангионевротический отек, кожные высыпания, бронхоспазм и др.); в отдельных случаях бывает идиосинкразия к салицилатам.

Привыкание к салицилатам и лекарственная зависимость не развиваются.

При остром отравлении салицилатами наблюдаются нарушения со стороны ЦНС (головная боль, звон в ушах, расстройства зрения, психики), желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области), кислотно-основного состояния (респираторный алкалоз или метаболический ацидоз). Кроме того, возникают гипокалиемия и дегидратация тканей, приводящие к повышению содержания в крови ионов натрия. Температура тела повышается.

Если препарат полностью не всосался из пищеварительного тракта, необходимо сделать промывание желудка, назначить адсорбирующие средства и солевые слабительные (см. главу 15; 15.8). Первостепенной задачей является устранение нарушений кислотно-основного состояния (предварительно необходимо точно установить характер изменений), а также электролитного и водного баланса. Выраженный ацидоз нивелируется дробным внутривенным введением раствора натрия гидрокарбоната, дегидратация – внутривенной инфузией жидкости, гипокалиемия – калия хлоридом. Применение мочегонных (например, фуросемида) с растворами щелочей (натрия гидрокарбонат) способствует более энергичной экскреции салицилатов почками. В тяжелых случаях показаны переливание крови, гемодиализ или перитонеальный диализ. Кроме того, при гипертермии необходимо наружное охлаждение тела.

Хроническое отравление (*салицилизм*) обычно наблюдается при длительном применении салицилатов и связано с некоторой их передозировкой. В целом симптоматика аналогична отмечаемой при остром отравлении, но менее выражена. Кроме того, возможны кожные высыпания, геморрагии (в связи с гипо-

протромбинемией). Лечение хронических отравлений сводится к прекращению введения салицилатов. При наличии геморрагий целесообразно назначить витамин K_1. В основном лечение салицилизма симптоматическое и зависит от конкретных проявлений токсического действия салицилатов.

К *производным антраниловой (орто-аминобензойной) кислоты* относятся кислота мефенамовая (понстан, паркемед), кислота флуфенамовая (арлеф) и ряд других препаратов. Все они характеризуются выраженными противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами. В эксперименте по всем этим видам действия они превосходят салицилаты. Однако по эффективности в клинике в качестве противовоспалительных и анальгетических средств производные антраниловой кислоты примерно соответствуют кислоте ацетилсалициловой.

Из желудочно-кишечного тракта производные антраниловой кислоты всасываются хорошо. Частично связываются с белками плазмы. Из организма выделяются в основном почками в виде метаболитов и частично в неизмененном виде.

Применяют их для подавления процесса воспаления при хронически протекающих ревматических заболеваниях. Побочные эффекты в основном проявляются в виде диспепсических явлений, связанных с раздражающим действием веществ и угнетением синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. Нередко возникают диарея, рвота, иногда – боли в области живота, могут быть кожные высыпания.

Кислота нифлумовая (доналгин) несколько более эффективна, чем мефенамовая. Применяется по тем же показаниям, что и другие нестероидные противовоспалительные средства.

К *производным индолуксусной кислоты* относится индометацин (метиндол). Основной эффект этого препарата – противовоспалительный; выражено и анальгетическое действие. Кроме того, у индометацина имеются жаропонижающие свойства.

Индометацин считают одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В организме индометацин подвергается биотрансформации, частично выделяется в неизмененном виде. Выводится почками, а также с экскрементами.

Применяют индометацин в качестве противовоспалительного средства при ревматоидном артрите и других хронических ревматических заболеваниях. Его используют также при острой подагре. И в данном случае лечебный эффект связан с противовоспалительным действием, так как экскрецию мочевой кислоты индометацин не повышает. С целью анальгетического и жаропонижающего действия индометацин обычно не назначают в связи с частыми побочными эффектами и высокой токсичностью.

Неблагоприятные влияния индометацина наблюдаются у значительной части больных (30–50%). Часты осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, изъязвление слизистой оболочки, диарея) и ЦНС (головная боль, головокружение). Иногда отмечаются психические расстройства в виде депрессий, галлюцинаций. В ряде случаев нарушается зрение. Реже побочные эффекты связаны с угнетением кроветворения (лейкопения, апластическая анемия). В целом индометацин относится к весьма токсичным препаратам.

Он противопоказан при психических заболеваниях, эпилепсии, паркинсонизме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Не рекомендуется назначать его беременным женщинам и кормящим матерям.

К *производным фенилуксусной кислоты* относится диклофенак-натрий (ортофен, вольтарен). Он является одним из наиболее активных противовоспалительных средств. Обладает выраженными анальгетическими свойствами, а также жаропонижающей активностью.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Почти полностью связывается с белками сыворотки крови. Выделяется из организма с мочой и желчью, главным образом в виде метаболитов. Токсичность у диклофенак-натрия низкая, широта терапевтического действия значительная. Препарат хорошо переносится. Может вызывать диспепсические нарушения, аллергические реакции.

Из *производных фенилпропионовой кислоты* в медицинской практике используют препарат ибупрофен (бруфен). Он оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. По противовоспалительной активности близок к бутадиону и превосходит салицилаты.

Эффективен при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови при приеме препарата натощак определяется примерно через 45 мин, а при приеме во время еды или после нее — через 1,5—3 ч. Выделяется ибупрофен почками, в основном в виде метаболитов. Небольшая часть препарата выводится в неизмененном виде.

Применяют ибупрофен по тем же показаниям, что и индометацин. Переносится он хорошо. Наиболее типичными осложнениями являются тошнота, диарея, боли в области живота.

К *производным нафтилпропионовой кислоты* относится напроксен (напросин). Уступает по противовоспалительной активности диклофенак-натрию, но превосходит его по болеутоляющему действию. Отличается более длительным эффектом. В связи с этим его назначают только 2 раза в сутки. Переносится хорошо. Иногда может вызывать различные диспепсические явления, кожные аллергические реакции.

К группе *оксикамов* относятся пироксикам, лорноксикам, мелоксикам и др.

Пироксикам аналогичен по свойствам и применению другим неизбирательным ингибиторам циклооксигеназы. При энтеральном введении всасывается хорошо. Действует продолжительно (принимают 1 раз в сутки). Метаболизируется в печени. Метаболиты и небольшие количества неизмененного вещества выделяются в основном почками.

Производным оксикамов является также лорноксикам (ксефокам). Он относится к неизбирательным ингибиторам циклооксигеназы. Обладает выраженным болеутоляющим и противовоспалительным эффектами. Жаропонижающее действие проявляется только в больших дозах. В небольшой степени снижает агрегацию тромбоцитов.

Быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта. В организме превращается в неактивные метаболиты, которые выводятся кишечником (~ 60—65%) и почками (~ 30—35%).

Назначают лорноксикам по тем же показаниям, что и другие нестероидные противовоспалительные вещества. Однако с учетом выраженной анальгетической активности этот препарат применяется в качестве болеутоляющего средства не только при воспалительных процессах (остеоартрите, ревматоидном артрите), но и в послеоперационном периоде, а также при болях, связанных с опухолями. Вводят препарат 2—3 раза в день.

Побочные эффекты: в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, боли, поражение слизистой оболочки желудка, тошнота, диарея), редко угнетение функции печени и почек.

Химические структуры некоторых нестероидных противовоспалительных средств

Неизбирательные ингибиторы ЦОГ

Производные салициловой кислоты

Кислота ацетилсалициловая

Метилсалицилат

Разного химического строения

Кислота мефенамовая

Индометацин

Ибупрофен

Напроксен

Диклофенак-натрий

Избирательные ингибиторы ЦОГ-2

Целекоксиб

Из *производных пиразолона*, которые также относятся к нестероидным противовоспалительным средствам, применяют бутадион (фенилбутазон, бутазолидин) и анальгин (метапирин).

Производные пиразолона обладают болеутоляюшими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. Анальгетическое действие больше выражено у анальгина,

противовоспалительное – у бутадиона. Последний заметно увеличивает выведение почками мочевой кислоты (за счет угнетения ее реабсорбции), в связи с чем нашел применение при подагре. У анальгина этот эффект выражен непостоянно и потому практического интереса не представляет.

Анальгин легко растворяется в воде, поэтому удобен для парентерального введения.

Все производные пиразолона хорошо и достаточно полно всасываются из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация создается через 1–2 ч. Анальгин всасывается быстро, действует непродолжительно. Более длительный эффект дает бутадион. Снижение его концентрации в плазме крови на 50% происходит примерно через 72 ч. Из организма вещества выделяются почками в виде метаболитов и конъюгатов и лишь в незначительной степени – в неизмененном виде.

Применяют анальгин в качестве анальгетика при головной, зубной боли, невралгии, миалгии. При непереносимости салицилатов анальгин может быть в ограниченном количестве использован при ревматической лихорадке, однако при обязательном контроле состава периферической крови. Угрожающим моментом является возможность развития агранулоцитоза, который может завершиться смертельным исходом. В связи с этим применение анальгина во многих странах существенно сокращено или прекращено полностью.

Бутадион с учетом его противовоспалительной активности в основном применяют при неспецифическом инфекционном полиартрите, а также при острой подагре.

Неблагоприятные эффекты при употреблении бутадиона наблюдаются очень часто (примерно в 50% случаев). Он может вызывать диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея, желудочные кровотечения), отеки (вследствие увеличения реабсорбции в почечных канальцах ионов натрия и хлора), аллергические реакции (кожные реакции, артрит). Возможны тяжелые осложнения со стороны кроветворения (агранулоцитоз, апластическая анемия) и печени. Поэтому в значительном числе стран его не применяют.

Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназ (ЦОГ-1 + ЦОГ-2) в неодинаковой степени влияют на эти типы фермента. ЦОГ-1 в большей степени ингибируют кислота ацетилсалициловая, индометацин, в меньшей – ибупрофен, пироксикам и мефенамовая кислота. Примерно одинаково ингибируют оба типа циклооксигеназ – диклофенак-натрий и напроксен. Соответственно чем больше ингибирование ЦОГ-1, тем чаще возникают побочные явления (изъязвление слизистой оболочки желудка и кровотечения; неблагоприятное влияние на функцию почек: уменьшается клубочковая фильтрация, снижается экскреция ионов натрия и воды).

Большое внимание привлекают ***избирательные (преимущественные) ингибиторы циклооксигеназы-2*** (ЦОГ-2). Они в основном угнетают активность фермента, который образуется в очаге воспаления. Поэтому такие препараты в меньшей степени вызывают побочные эффекты, типичные для нестероидных противовоспалительных средств, неизбирательно ингибирующих циклооксигеназы (например, со стороны желудочно-кишечного тракта).

Одним из первых препаратов этого типа является целекоксиб (целебрекс). Относится к неконкурентным ингибиторам ЦОГ-2. Он в сотни раз более активно ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Обладает противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим эффектами. На агрегацию тромбоцитов не влияет, так как ЦОГ-2 в тромбоцитах не образуется. У целекоксиба обнаружена способность предупреждать развитие раковой опухоли и полипоза толстой и прямой кишок. Последнее отмечено и для других нестероидных противовоспалительных средств. Однако это лишь предварительные данные, требующие более тщательных исследований.

Вводят целекоксиб внутрь. Он хорошо всасывается. Препарат почти полностью метаболизируется в печени. Выделяются метаболиты преимущественно с желчью в кишечник и в меньшей степени – почками.

Применяется при ревматоидном артрите, остеоартритах, в комплексной терапии при семейном аденоматозном полипозе толстой кишки.

Из побочных эффектов отмечаются аллергические реакции, поражения пищеварительного тракта (изъязвления слизистой оболочки, кровотечения, гастропатия наблюдаются реже, чем при применении нестероидных противовоспалительных средств неизбирательного действия). Возможное нефротоксическое действие (проявляется, в частности, задержкой воды, отеками) аналогично по характеру и частоте возникновения вызываемому другими препаратами этой группы (неизбирательными). Иногда отмечаются анемия, угнетение функции печени.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам[1] и салицилатам, а также при аллергических состояниях (бронхиальная астма, крапивница). Естественно, что следует иметь в виду и возможную гиперчувствительность к самому целекоксибу.

Избирательные ингибиторы ЦОГ-2 привлекли большое внимание и их стали широко использовать как противовоспалительные средства. Однако, совсем недавно были опубликованы данные о кардиотоксичности одного из таких препаратов – рофекоксиба, проявляющейся в повышенной частоте возникновения инфаркта миокарда. Возможно, что в основе этого лежит активация тромбообразования, в связи с уменьшением содержания в плазме крови простациклина. Полученные данные послужили основанием для прекращения применения рофекоксиба. Появились данные о кардиотоксичности еще одного ингибитора ЦОГ-2 – вальдекоксиба. Закономерен вопрос – типичен ли этот серьезный побочный эффект для всей группы избирательных ингибиторов ЦОГ-2. Судя по имеющимся публикациям больше оснований за то, что это касается только конкретных препаратов, так как для целекоксиба кардиотоксического действия пока отмечено не было. Тем не менее, осторожность при назначении таких препаратов вполне оправдана. Очевидна и необходимость более широких и тщательных исследова-

Таблица 26.2. Фармакокинетика некоторых нестероидных противовоспалительных средств при их введении внутрь

Препарат	Биодоступность, %	Скорость накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Метаболизм препаратов, %	Время «полужизни» ($t_{1/2}$), ч	Выведение неизмененного вещества почками, %
Кислота ацетилсалициловая[1]	65–70	~ 0,4	~ 50	> 95[1]	0,25[1]	1–3
Индометацин	~ 98	~ 1,3	90	> 65	2–2,5	10–20
Диклофенак-натрий	~ 50	2–3	> 99	> 99	1–1,5	< 1
Ибупрофен	> 80	~ 1,6	> 99	> 99	1,5–2,5	< 1
Напроксен	99	2–4	> 99	> 95	14	< 5
Пироксикам		3–5	99	> 90	50	~ 5
Лорноксикам	100	1–2	~ 99	~ 100	~ 4	30–35
Целекоксиб	36	~ 3	~ 97	> 97	11,2	< 3

[1] Кислота ацетилсалициловая быстро превращается в организме в кислоту салициловую.

[1] Объясняется наличием сульфаниламидной группировки в структуре целекоксиба.

ний наличия кардиотоксичности у всех ингибиторов ЦОГ-2. Это касается и неизбирательных ингибиторов ЦОГ.

В качестве противовоспалительных средств при ревматоидном артрите иногда используют препараты золота (кризанол и др.). По принципу действия они существенно отличаются от указанных нестероидных противовоспалительных средств. Их эффект развивается медленно (через 2–3 мес) и сохраняется длительно. Применение препаратов золота ограничивают их относительно высокая токсичность и ряд серьезных побочных влияний (поражение почек, печени, кроветворения, аллергические реакции).

Противовоспалительным эффектом обладают также вяжущие и обволакивающие средства (см. главу 1).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Кислота ацетилсалициловая – *Acidum acetylsalicylicum*	Внутрь 0,25–1 г	Порошок; таблетки по 0,1; 0,25 и 0,5 г
Метилсалицилат – *Methylii salicylas*	Применяется наружно *per se* и в составе линиментов и мазей	
Индометацин – *Indometacin*	Внутрь 0,025–0,05 г; ректально 0,05 г	Капсулы и драже по 0,025 г; суппозитории ректальные по 0,05 г; 10% мазь по 30 и 40 г
Ибупрофен – *Ibuprofen*	Внутрь 0,2–0,4 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2; 0,4 и 0,6 г
Диклофенак-натрий – *Diclofenac-natrium*	Внутрь 0,025–0,05 г; внутримышечно по 0,075 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 г и 0,015 г; 2,5% раствор в ампулах по 3 мл
Напроксен – *Naproxen*	Внутрь 0,25–0,375 г	Таблетки по 0,25; 0,375 и 0,5 г
Целекоксиб – *Celecoxib*	Внутрь 0,1–0,2 г	Таблетки по 0,1 г

Глава 27

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

27.1. ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Патологически повышенные иммунные реакции на антиген, которые вызывают повреждения тканей сенсибилизированного макроорганизма, получили название аллергических (реакции гиперчувствительности). Возникают они достаточно часто.

В развитии разных типов аллергической реакции принимают участие два механизма иммуногенеза – гуморальный, обусловленный продукцией антител, и клеточный, в реализации которого принимают участие многие иммунокомпетентные клетки. Как известно, иммунный ответ формируется взаимодействием между фагоцитами, регуляторными лимфоцитами (Т-хелперами и Т-супрессорами), эффекторными лимфоцитами (цитотоксическими Т-клетками; В-клетками, продуцирующими антитела) и рядом других клеток (в том числе тучными). Лимфо-

циты, активированные антигеном, а также моноциты и макрофаги продуцируют биологически активные пептидные соединения, регулирующие и усиливающие иммунный ответ. Эта группа соединений называется *цитокинами*[1]. Цитокины, продуцируемые лимфоцитами, нередко называют *лимфокинами*.

Цитокины играют важнейшую роль в регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток и, следовательно, в развитии иммунной реакции. Они оказывают большое влияние и на течение воспалительного процесса, а также обладают антипролиферативным, противомикробным и противоопухолевым эффектами. Основные группы цитокинов приведены в табл. 27.1.

Реакции гиперчувствительности подразделяют на следующие типы:

1. Немедленные реакции (проявляются через минуты или часы[2] после повторного контакта с антигеном).

2. Замедленные реакции (возникают через 2–3 сут и позже).

Реакции немедленного типа обусловлены взаимодействием антигенов с антителами. Продуцентами антител являются плазмоциты. Цитофильные антитела фиксируются на высокоаффинных рецепторах ряда клеток (тучных клеток, базофилов и др.). Взаимодействие аллергена с антителами приводит к повреждению тканей разной степени выраженности (от обратимых функциональных изменений до лизиса и некроза). В развитии многих аллергических реакций немедленного типа большую роль играет высвобождение из тучных клеток и базофилов таких биологически активных веществ, как гистамин, «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (МРСА, или SRSA[3]), брадикинин, серотонин, простагландины, фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ; PAF[4]), и др. К немедленным реакциям гиперчувствительности относятся аллергические бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, анафилактический шок, лекарственная тромбоцитопеническая пурпура, сывороточная болезнь, феномен Артюса и др.

Реакции замедленного типа связаны с клеточным иммунитетом и зависят от присутствия сенсибилизированных Т-лимфоцитов. Последние имеют на своей поверхности специфические рецепторы, которые распознают антигены, локализованные на макрофагах (а также на моноцитах и других антигенпредставляющих клетках) и взаимодействуют с ними. Следует иметь в виду, что в тимусе вырабатывается группа веществ типа гормонов (в том числе тимозин), которые регулируют созревание прекурзоров Т-лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку зрелых Т-лимфоцитов. При аллергии замедленного типа ее медиаторами является ряд цитокинов: интерлейкин-2, лимфотоксин, фактор, угнетающий миграцию макрофагов (MIF[5]), и др. К замедленным реакциям гиперчувствительности относятся туберкулиновая реакция, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, некоторые виды аутоиммунных поражений[6].

---

[1] К цитокинам относятся: интерлейкины; интерфероны (α, β, γ); колониестимулирующие факторы (гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный, макрофагальный); фактор, влияющий на макрофаги (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, – MIF); цитотоксины (фактор некроза опухолей; лимфотоксин). См. также эритропоэтин (см. главу 18).

[2] Если реакция проявляется через часы, ее обозначают как позднюю, или отсроченную, реакцию.

[3] От англ. *slow reacting substance of anaphylaxis*. Биологически активные компоненты SRSA являются лейкотриенами ($ЛТC_4$, $ЛТD_4$, $ЛТE_4$) (см. схему 17.1).

[4] От англ. *platelet-activating factor*.

[5] От англ. *migration inhibitori factor*.

[6] Аллергия замедленного типа наблюдается также при микробных инфекциях (бактериальная аллергия), микозах, при заболеваниях, вызванных простейшими и гельминтами.

Таблица 27.1. Общая характеристика ряда цитокинов

Цитокины	Основные клетки-продуценты	Клетки-«мишени»	Основные свойства
1	2	3	4
Интерлейкины (ИЛ)			
ИЛ-1	Моноциты/макрофаги, В-лимфоциты	Т- и В-лимфоциты	Стимулирует рост костного мозга, продукцию медиаторов воспаления, индуцирует ИЛ-2 и его рецепторы, повышает активность макрофагов и естественных клеток-киллеров
ИЛ-2	Активированные Т-лимфоциты	Т- и В-лимфоциты	Фактор роста Т- и В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры, вызывает секрецию γ-интерферона, повышает продукцию других цитокинов
ИЛ-3	Активированные Т-лимфоциты	Стволовые клетки костного мозга, тучные клетки	Стимулирует рост клеток костного мозга, тучных клеток
ИЛ-4	Активированные Т-лимфоциты	Т- и В-лимфоциты	Фактор роста для активированных В-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов. Активирует тимоциты, тучные клетки и макрофаги
ИЛ-5	Активированные Т-лимфоциты	В- и Т-лимфоциты	Фактор роста В-лимфоцитов. Стимулирует образование цитотоксических Т-лимфоцитов
ИЛ-6	Активированные Т-лимфоциты	В- и Т-лимфоциты, стволовые клетки костного мозга и др.	Стимулирует созревание активированных В-лимфоцитов. Стимулирует рост и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов и образование цитотоксических Т-лимфоцитов
Интерфероны (ИНФ)			
ИНФ-α- и -β	Лейкоциты (α) Фибробласты (β)	Лимфоциты, естественные клетки-киллеры и др.	Противовирусное и пролиферативное действие; повышает активность естественных клеток-киллеров
ИНФ-γ	Активированные Т-лимфоциты	Лимфоциты, моноциты/макрофаги, естественные клетки-киллеры	Противовирусное действие; активирует макрофаги и естественные клетки-киллеры; повышает продукцию цитокинов
Колониестимулирующие факторы			
Гранулоцитарно-макрофагальный	Т-лимфоциты	Гранулоциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги	Стимулирует клетки костного мозга (пролиферацию и дифференцировку клеток-«мишеней»), активирует зрелые гранулоциты
Гранулоцитарный	Макрофаги	Нейтрофилы	Способствует созреванию нейтрофилов из клеток-прекурзоров, активирует нейтрофилы

Продолжение табл.

1	2	3	4
Макрофагальный	Макрофаги	Макрофаги	Повышает пролиферацию моноцитов/макрофагов
Фактор, влияющий на макрофаги			
Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (МИФ; MIF)	Сенсибилизированные лимфоциты	Макрофаги, моноциты	Ингибирует миграцию макрофагов
Цитотоксины			
Фактор некроза опухолей (α, β)	Макрофаги	Некоторые опухолевые клетки, нейтрофилы, клетки эндотелия	Вызывает некроз опухолей; активирует нейтрофилы, индуцирует продукцию ИЛ-1, изизменяет рост, морфологию и функцию эндотелиальных клеток, стимулирует синтез цитокинов
Лимфотоксин	Т-лимфоциты	Некоторые опухолевые клетки и др.	Вызывает некроз опухолей; активирует нейтрофилы, индуцирует продукцию ИЛ-1, изменяет рост, морфологию и функцию эндотелиальных клеток, стимулирует синтез цитокинов

Лечение аллергических заболеваний следует начинать с выяснения природы аллергена (пыльца растений, медикамент, определенная пища и др.). Устранение контакта с аллергеном дает наилучший результат.

Если вследствие тех или иных причин не удается избежать воздействия аллергена и если природа его установлена, можно прибегнуть к специфической гипосенсибилизации: вводят малые дозы установленного аллергена, что снижает специфическую чувствительность к нему.

При необходимости (особенно при аллергии замедленного типа) в клинике используют неспецифическую гипосенсибилизацию с помощью препаратов группы иммунодепрессантов, которые подавляют иммуногенез.

Важное место в лечении аллергии занимают противоаллергические вещества, снижающие высвобождение и действие «медиаторов аллергии». Кроме того, в некоторых случаях возникает необходимость в симптоматической терапии (например, при анафилактическом шоке).

Весьма эффективно использование при аллергии блокаторов лейкотриеновых рецепторов, ингибиторов 5-липоксигеназы, регулирующей образование лейкотриенов. Перспективны также блокаторы рецепторов, с которыми взаимодействует фактор, активирующий тромбоциты.

Таковы общие принципы лечения аллергических заболеваний. Вместе с тем фармакотерапия разных типов аллергии имеет свои особенности.

При аллергии (гиперчувствительности) немедленного типа применяют следующие группы препаратов.

1. Средства, препятствующие высвобождению из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ. Считают, что такой эффект является компонентом противоаллергического действия глюкокортикоидов (см. главу 20; 20.5), кромолин-натрия и кетотифена (см.

главу 13; 13.4), веществ с β-адреномиметической активностью (адреналин и др.; см. главу 4; 4.1), эуфиллина (см. главу 13; 13.4).

2. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с чувствительными к нему тканевыми рецепторами:

противогистаминные средства – блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов (димедрол, дипразин и др.).

3. Средства, устраняющие общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока (имеются в виду прежде всего резкое падение артериального давления и бронхоспазм):

а) адреномиметики (адреналин; см. главу 4; 4.1);

б) бронхолитики миотропного действия (эуфиллин и др.; см. главу 13; 13.4).

4. Средства, уменьшающие повреждение тканей.

С этой целью обычно используют стероидные противовоспалительные средства (см. главу 20; 20.5).

При аллергии (гиперчувствительности) замедленного типа применяют в основном 2 группы препаратов[1]: средства, подавляющие иммуногенез, и средства, уменьшающие повреждение тканей.

1. *Средства, подавляющие иммуногенез* (угнетающие преимущественно клеточный иммунитет). Такими препаратами, получившими название иммунодепрессантов, являются глюкокортикоиды, циклоспорин, такролимус и цитотоксические средства (см. главу 34).

Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов связывают с угнетением фазы пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов). Подавляется также распознавание антигена (возможно, за счет влияния на макрофаги). Снижаются продукция и действие ряда интерлейкинов, а также γ-интерферона. Уменьшается цитотоксичность определенных популяций Т-лимфоцитов (так называемых киллеров). Угнетается образование фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. Вместе с тем в терапевтических дозах глюкокортикоиды не оказывают существенного влияния на продукцию специфических антител и образование комплекса антиген–антитело. Следует учитывать наличие у глюкокортикоидов выраженной противовоспалительной активности (см. главу 26). Сочетание иммунодепрессивного и противовоспалительного действия и определяет высокую эффективность глюкокортикоидов при многих аллергических реакциях.

Эффективным иммунодепрессантом является циклоспорин (сандиммун), который относится к пептидным антибиотикам. Продуцируется грибами *Tolypocladium inflatum Gams* и *Cylindrocapon lucidum Booth*. Угнетает индуцированную антигеном раннюю стадию дифференцировки Т-лимфоцитов, блокирует их активацию. Выраженное угнетающее влияние оказывает на Т-хелперы. Снижает продукцию интерлейкинов (ИЛ-2), γ-интерферона. Из пищеварительного тракта циклоспорин всасывается медленно и не полностью; $t_{1/2}$ = 25–40 ч. Бóльшая часть препарата метаболизируется в печени и выделяется в основном с желчью, около 10% – почками.

Важным отличием циклоспорина от цитотоксических средств (см. главу 34) является незначительное угнетение кроветворения. Однако он обладает нефротоксичностью и может нарушать функцию печени.

Применяется при пересадке органов и тканей. Возможно использование при аутоиммунных заболеваниях. Вводят препарат внутрь[2] и внутривенно.

---

[1] При аллергии замедленного типа используют также антилимфоцитарные сыворотки, моноклональные антитела (муромонаб CD3) и антилимфоцитарный иммуноглобулин.

[2] Выпускается препарат циклоспорина для приема внутрь – сандиммун неорал.

Химические структуры некоторых средств, влияющих на иммунные процессы

CH_3 · HCl CH—O—CH_2—CH_2—N CH_3

Димедрол

N CH_3 N—CH_2—CH_2—N · HCl CH_3 Cl —CH_2

Супрастин

Cl CH_3 C O—CH_2—CH_2— N CH_3 · HC—C(=O)OH HC—C(=O)OH

Тавегил

C OH · HCl N

Фенкарол

S N CH_2—CH—N CH_3 CH_3 · HCl CH_3

Дипразин

N—CH_3 N CH_2 · $C_{10}H_6(SO_3)_2$]$_2$

Диазолин

OH O O—CH_2—CH—CH_2—O O NaOOC O O COONa

Кромолин-натрий

Иммуностимулятор

N S N · HCl

Левамизол

Иммунодепрессанты

CH_3 S N N N N N N H NO_2

Азатиоприн

Циклоспорин

Примечание. Структуры глюкокортикоидов см. в главах 20, 20.5, цитостатиков — в главе 34.

По вызываемому эффекту к циклоспорину близок препарат такролимус (FK-506, программ). Продуцируется *Streptomyces tsukubaensis*. Относится к группе антибиотиков-макролидов. Такролимус угнетает активацию Т-лимфоцитов и уменьшает продукцию интерлейкина-2. Значительно активнее циклоспорина (примерно в 100 раз). Применяют при трансплантации органов. Вводят энтерально, внутривенно. Обладает нефротоксичностью, нейротоксичностью, вызывает гипертензию, диспепсические расстройства, гипергликемию и другие побочные эффекты.

К цитотоксическим веществам относятся алкилирующие средства (циклофосфан), антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат, меркаптопурин), некоторые антибиотики (например, актиномицин С) и др. (см. главу 34). Иммунодепрессивное действие цитотоксических препаратов, по-видимому, связано в основном с их угнетающим влиянием на деление иммуноцитов, что приводит к подавлению пролиферативной фазы иммунного ответа.

С целью подавления иммунитета нередко используют и азатиоприн (имуран). По структуре и характеру действия он сходен с меркаптопурином, однако у азатиоприна преобладает иммунодепрессивный эффект при относительно меньшей цитотоксичности. Является пролекарством. В организме из него образуется 6-меркаптопурин, который превращается в другие метаболиты. Оказывает цитотоксическое действие на ранние стадии пролиферации Т-лимфоцитов. В меньшей степени влияет на В-лимфоциты. Ингибирует синтез пуринов.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Выделяется азатиоприн и его метаболиты почками.

Основные проявления токсического действия азатиоприна – угнетение функции костного мозга и развитие лейкопении. Возможны анемия, тромбоцитопения, повышенная кровоточивость, тошнота, рвота, диарея, иногда дисфункция печени и желтуха. Применяют его при так называемых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном полиартрите, красной волчанке и др.) и как резервный препарат при пересадке органов (см. главу 34).

Циклофосфан назначают по тем же показаниям, что и азатиоприн.

2. Средства, уменьшающие повреждение тканей. Эта фаза аллергического процесса характеризуется развитием очагов асептического воспаления, поэтому в данном случае эффективны противовоспалительные средства стероидной и нестероидной структуры (см. главу 26).

Основная направленность действия приведенных веществ представлена на рис. 27.1–27.3.

С учетом того, что фармакология всех перечисленных веществ, кроме противогистаминных препаратов, рассматривается в других главах, в настоящем разделе основное внимание уделено антагонистам гистамина.

27.1.1. ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА (БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ)

Противогистаминные средства блокируют рецепторы тканей, чувствительные к гистамину. Высвобождение свободного гистамина[1] под влиянием противогистаминных средств практически не изменяется. Не влияют они и на синтез гистамина.

---

[1] Возникает при повреждении тканей, связанном с взаимодействием антигена с антителом или введением специальных веществ (так называемых либераторов гистамина, способствующих высвобождению активного гистамина).

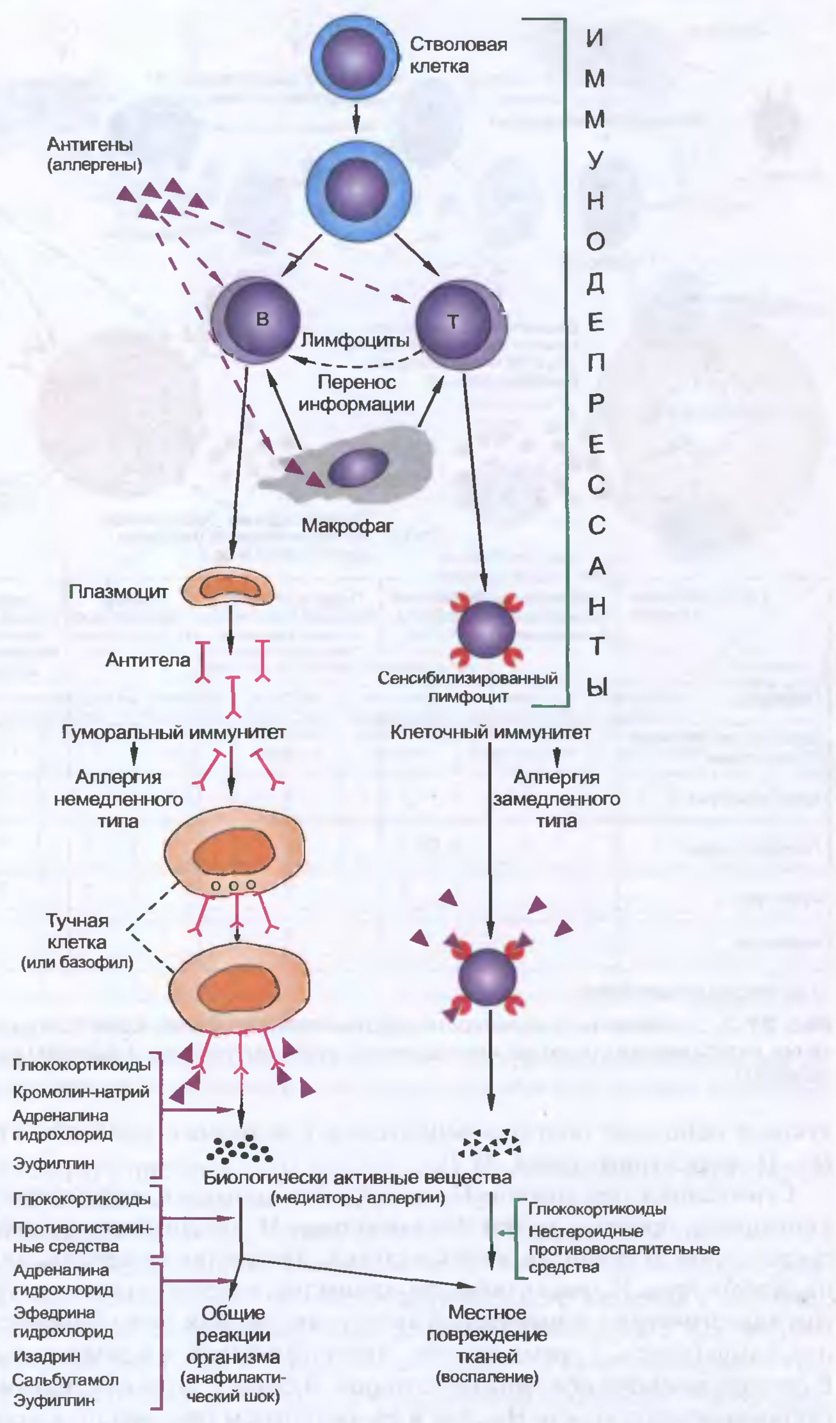


Рис. 27.1. Основная направленность действия веществ, применяемых при аллергических реакциях.

Существующие гистаминовые рецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к противогистаминным веществам разного химического строения, что свидетельствует о различиях в их морфофункциональной организации. Выделяют сле-

Макрофаг
Антиген
Взаимодействие клеток[1]
Т-лимфоцит
1
Пролиферация и дифференцировка
В-лимфоцит
2
Продукция антител
Клетки, продуцирующие антитела (плазмоциты)
Антитела
IgE
Фиксация цитофильных IgE-антител на высокоаффинных рецепторах (тучных клеток, базофилов и др.)
Сенсибилизированная тучная клетка
3
Высвобождение биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены и др.)
4
Взаимодействие биологически активных веществ с чувствительными к ним рецепторами
β_2-Адренорецептор
цАМФ
Расслабление
Спазм
Бронхиола

Механизм действия / Препараты	Угнетение пролиферации В-лимфоцитов (1)	Уменьшение продукции антител (2)	Подавление высвобождения билогически активных веществ из тучных клеток (3)	Блокеда гистаминовых H_1-рецепторов (4)	Симптоматическое устранение тяжелых проявлений аллергических реакций немедленного типа (бронхоспазм, артериальная гипотензия) (5)
Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов				+	
Кромолин-натрий			+		
Глюкокортикоиды	+	+ (?)	+		+
Эуфиллин			+		+
Адреналин			+		+

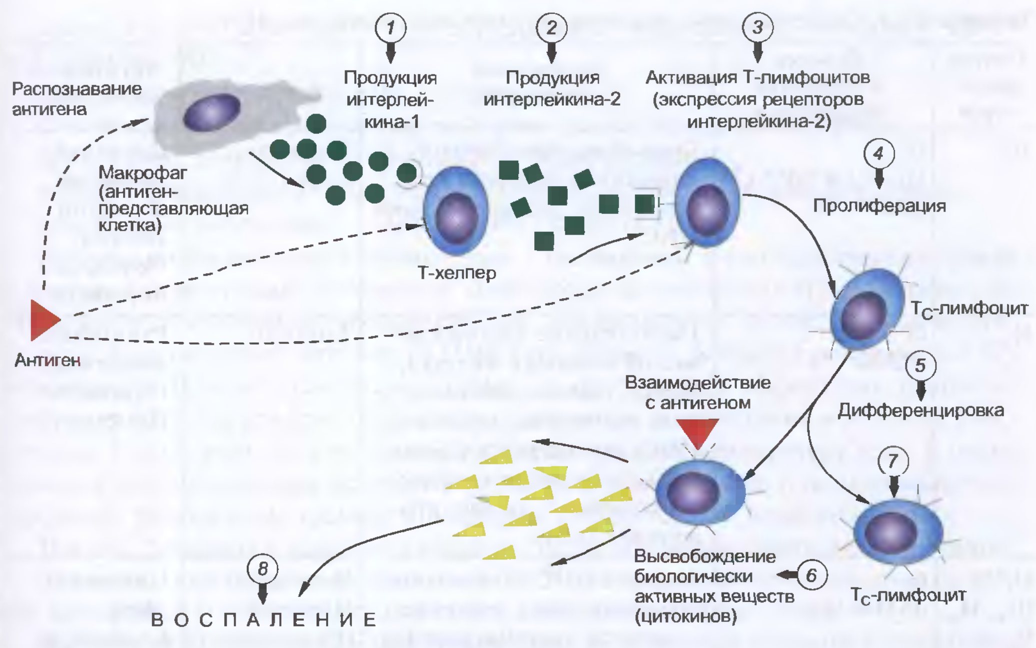
[1] При участии интерлейкинов.

Рис. 27.2. Основная направленность действия лекарственных средств, применяемых для лечения аллергических реакций немедленного типа (поллинозы, анафилактический шок, бронхоспазм).

дующие основные подтипы рецепторов, с которыми взаимодействует гистамин: H_1—H_4-рецепторы[1] (табл. 27.2).

Стимуляция гистамином H_1-рецепторов вызывает сокращение гладких мышц кишечника, бронхов, матки. Гистаминовые H_2-рецепторы участвуют в регуляции секреторной активности желез желудка, деятельности сердца, липидного обмена. Кроме того, H_2-рецепторы, по-видимому, играют определенную роль в развитии аллергических и иммунных процессов, так как они обнаружены на мембранах лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов. В сосудах имеются оба типа рецепторов. В связи с этим в развитии гипотензии на гистамин участвуют как H_1-, так и H_2-рецепторы (последние в значительно меньшей степени). Оба типа рецепторов, чувствительных к гистамину, обнаружены и в ЦНС. Эффекты, связанные с возбуждением H_3- и H_4-гистаминовых рецепторов, приведены в табл. 27.2.

[1] Сокращенное обозначение H происходит от *Histamine*.



Препараты	Влияние на систему Т-лимфоцитов							Противовоспалительное действие
	угнетение продукции интерлейкинов		угнетение экспрессии рецепторов ИЛ-2	угнетение пролиферации Т-лимфоцитов	угнетение дифференцировки Т-лимфоцитов	угнетение продукции биологически активных веществ (цитокинов)	снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов	
	ИЛ-1	ИЛ-2						
	1	2	3	4	5	6	7	8
Глюкокортикоиды	+	+		+	+	+	+	+
Циклоспорин	+	+	+	+	+			
Азатиоприн				+				
Индометацин								+

ИЛ — интерлейкин; T_C — цитотоксические Т-лимфоциты.

Рис. 27.3. Основная направленность действия лекарственных средств, применяемых для лечения аллергических реакций замедленного типа (контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата).

В этом разделе будут представлены блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, применяемые при аллергических состояниях (табл. 27.3).

Противогистаминные средства, блокирующие H_1-рецепторы, устраняют или уменьшают следующие виды действия гистамина: повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки; понижение артериального давления (частично); увеличение проницаемости капилляров с развитием отека; гиперемию и зуд при интрадермальном введении гистамина или при высвобождении в коже эндогенного гистамина. Эти вещества не влияют на стимуляцию гистамином секреции желез желудка.

Наиболее распространенные препараты этой группы по химическому строению могут быть отнесены к следующим рядам соединений[1]:

[1] К этой же группе препаратов относится цетиризин (зиртек). Является активным блокатором гистаминовых H_1-рецепторов. Хорошо всасывается при энтеральном введении. Продолжительность действия более 24 ч. Вызывает маловыраженные м-холиноблокирующий и седативный эффекты.

Таблица 27.2. Свойства разных подтипов гистаминовых рецепторов (H_1–H_4)

Подтип рецепторов	G-белки и вторичные передатчики	Локализация рецепторов	Агонисты	Антагонисты (блокаторы)
H_1	$G_{q/11}$ Иноз(1,4,5)P_3* (↑) ДАГ** (↑)	Гладкие мышцы бронхов, кишечника, артерий, вен, капилляры, сердце, нейроны ЦНС	Гистапродифен	Димедрол Дипразин Диазолин Тавегил Фенкарол Лоратадин
H_2	G_s цАМФ (↑)	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка, сердце, гладкие мышцы артерий, миометрий, нейроны ЦНС, тучные клетки, базофильные и нейтрофильные лейкоциты, Т-лимфоциты, жировая ткань	Амтамин	Ранитидин Фамотидин Низатидин Циметидин
H_3*** (H_{3A}, H_{3B}, H_{3C})	G_i цАМФ (↓)	Нейроны ЦНС, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система, верхние дыхательные пути	Иммепип Иметит (R)-α-метилгистамин	Ципроксифан Клобенпропит Тиоперамид Клозапин
H_4	G_i цАМФ (↓)	Кишечник, селезенка, тимус, иммуноактивные клетки (Т-клетки, нейтрофилы, эозинофилы)	Клозапин Клобенпропит Иметит Иммепип	Тиоперамид

* Инозитол (1,4,5) трифосфат.
** 1,2-Диацилглицерол.
*** Пресинаптические рецепторы

Примечание. (↑) – повышение, (↓) – снижение.

Таблица 27.3. Гистаминовые H_1-рецепторы и их блокаторы

Локализация H_1-рецепторов	Эффекты, связанные с возбуждением гистаминовых H_1-рецепторов	Антигистаминные препараты (H_1-блокаторы)
Гладкие мышцы бронхов	Повышение тонуса	Димедрол Дипразин Диазолин Супрастин Тавегил Лоратадин
Гладкие мышцы кишечника	Повышение тонуса	
Сердце	Угнетение атриовентрикулярной проводимости	
Гладкие мышцы артериальных сосудов	Снижение тонуса	
Гладкие мышцы вен	Повышение тонуса	
Капилляры	Повышение проницаемости	
Нейроны ЦНС	Разные эффекты	

этаноламины – димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид, бенадрил), тавегил (клемастин);

этилендиамины – супрастин (хлоропирамин);

фенотиазины – дипразин (прометазина гидрохлорид, пипольфен);

производные хинуклидина – фенкарол (квифенадин);

тетрагидрокарболины – диазолин (мебгидролина нападисилат, омерил);

производные пиперидина[1] – лоратадин (кларитин).

Помимо специфического антагонизма с гистамином в периферических тканях и противоаллергической активности, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов характеризуются и рядом других свойств. Так, для димедрола, дипразина и супрастина типично угнетающее влияние на ЦНС (что связано с блокадой центральных H_1-рецепторов). Проявляется это седативным и снотворным эффектами. Дипразин усиливает действие средств для наркоза, опиоидных анальгетиков и местных анестетиков. Кроме того, он в небольшой степени снижает температуру тела. В очень высоких дозах указанные препараты вызывают двигательное и психическое возбуждение, бессонницу, тремор, повышение рефлекторной возбудимости.

Тавегил, фенкарол и лоратадин обладают незначительным седативным эффектом.

Диазолин практически не влияет на ЦНС, чем существенно отличается от других препаратов (особенно от дипразина, димедрола и супрастина).

Большинство препаратов характеризуются в различной степени выраженными анестезирующими свойствами. Димедрол обладает вполне отчетливой ганглиоблокирующей активностью, в связи с чем может понижать артериальное давление. Дипразин, как и другие производные фенотиазинового ряда, блокирует α-адренорецепторы. Дипразин, димедрол и супрастин обладают умеренными спазмолитическими свойствами; у ряда веществ отмечена м-холиноблокирующая активность (табл. 27.4).

Всасываются рассматриваемые средства хорошо как при парентеральном, так и при энтеральном введении. Длительность действия димедрола, супрастина, дипразина, фенкарола 4–6 ч, тавегила 8–12 ч, лоратадина 24 ч. Продолжительность эффекта диазолина может достигать 2 сут и более.

Применяют препараты данной группы главным образом при различных аллергических поражениях кожи и слизистых оболочек: крапивнице, ангионевротическом отеке, сенной лихорадке, рините и конъюнктивите, при аллергических состояниях, связанных с приемом антибиотиков или других медикаментов. Малоэффективны они при бронхиальной астме и анафилактическом шоке (в последнем случае препаратом выбора является адреналин).

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, угнетающие ЦНС, иногда используют с целью снотворного и седативного действия (например, димедрол), редко – при паркинсонизме, хорее, рвоте беременных, вестибулярных расстройствах.

Вводят препараты энтерально, подкожно, внутримышечно и внутривенно. Препараты, обладающие раздражающими свойствами (например, дипразин, фенкарол, диазолин), при приеме внутрь целесообразно назначать после еды.

Переносятся блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, как правило, хорошо. При применении некоторых препаратов, обладающих м-холиноблокирующей активностью, возможна сухость слизистой оболочки ротовой полости. Димедрол, дипразин и супрастин могут вызывать седативный эффект, сонливость.

---

[1] Применение блокатора H_1-рецепторов терфенадина в большинстве стран прекращено, так как он вызывает тяжелые аритмии сердца.

Таблица 27.4. Сравнительная характеристика ряда противогистаминных средств, блокирующих H_1-рецепторы

Свойства противогистаминных средств	Димедрол	Тавегил	Супрастин	Дипразин	Диазолин	Фенкарол	Лоратадин
Противогистаминная активность	++	+++	++	++++	++	++	++
Продолжительность действия, ч	4–6	8–12	4–6	4–6	До 24–48	6–8	24
Влияние на ЦНС	Седативное, снотворное	Незначительное седативное	Выраженное седативное	Выраженное седативное	–	Незначительное седативное	Незначительное седативное
Угнетение вегетативных ганглиев	+	–	–	–	–	–	–
М-холиноблокирующее действие	–	Незначительное	+	+	–[1]	Незначительное	–
α-Адреноблокирующее действие	–	–	–	+	–	–	
Раздражающее действие	+ (п/к)	+ (п/к)	+ (п/к)	+ (п/к)	+ (внутрь)	+ (внутрь)	
Анестезирующее действие	+	+	+	+	+	+	

[1] Блокирует м-холинорецепторы сердца.

Примечание. Количество плюсов отражает относительную активность веществ. Во всех остальных случаях отмечено наличие (+) или отсутствие (–) эффекта без указания его выраженности; п/к – при подкожном введении.

Препараты с седативными свойствами не рекомендуется принимать во время работы представителям профессий, требующих особенно большого внимания и быстрых реакций (работникам транспорта и т.п.). В данном случае целесообразно назначение диазолина, обычно не влияющего на ЦНС. Возможно также использование тавегила, фенкарола и лоратадина. Однако важно удостовериться в отсутствии повышенной чувствительности к этим препаратам.

При заболеваниях печени и почек противогистаминные средства следует использовать с осторожностью.

При работе сотрудников фармацевтических предприятий и медперсонала с дипразином необходимо соблюдать меры предосторожности, так как могут возникать аллергические поражения кожных покровов и слизистых оболочек.

27.2. ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Средства, стимулирующие (нормализующие) иммунные реакции, используют в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, хронических инфекций, злокачественных опухолей. В качестве иммуностимуляторов применяют биоген-

ные вещества (препараты тимуса, интерферонов, интерлейкин-2, БЦЖ[1]) и синтетические соединения (например, левамизол).

В медицинской практике используется ряд препаратов тимуса, обладающих иммуностимулирующим эффектом (тималин, тактивин и др.). Относятся они к полипептидам или белкам.

Тактивин (Т-активин) нормализует количество и функцию Т-лимфоцитов (при иммунодефицитных состояниях), стимулирует продукцию цитокинов, восстанавливает подавленную функцию Т-киллеров и в целом повышает напряженность клеточного иммунитета. Применяют его при иммунодефицитных состояниях (после лучевой терапии и химиотерапии у онкологических больных, при хронических гнойных и воспалительных процессах и т.д.), лимфогранулематозе, лимфолейкозе, рассеянном склерозе.

Интерфероны, относящиеся к группе цитокинов, оказывают противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Выделяют α-, β- и γ-интерфероны. Наиболее выраженным регулирующим влиянием на иммунитет обладает интерферон-γ. Иммунотропное действие интерферонов проявляется в активации макрофагов, Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров. Выпускают препараты естественного интерферона, получаемого из донорской крови человека (интерферон, интерлок), а также рекомбинантные интерфероны (реаферон, интрон-А, бетаферон). Применяют их при лечении ряда вирусных инфекций (например, гриппа, гепатита; см. главу 30), а также при некоторых опухолевых заболеваниях (при миеломе, лимфоме из В-клеток).

Кроме того, в качестве иммуностимуляторов иногда используют так называемые интерфероногены (например, полудан, продигиозан), повышающие продукцию эндогенных интерферонов.

В качестве иммуностимуляторов назначают также некоторые интерлейкины, например рекомбинантный интерлейкин-2.

БЦЖ используется для вакцинации против туберкулеза. В настоящее время препарат иногда применяют в комплексной терапии ряда злокачественных опухолей. БЦЖ стимулирует макрофаги и, очевидно, Т-лимфоциты. Некоторый положительный эффект отмечен при острой миелоидной лейкемии, некоторых видах лимфом (не относящихся к лимфоме Ходжкина), при раке кишечника и грудной железы, при поверхностном раке мочевого пузыря.

Одним из синтетических препаратов является левамизол (декарис). Применяется в виде гидрохлорида. Он обладает выраженной противоглистной активностью (см. главу 33), а также иммуностимулирующим эффектом. Механизм последнего недостаточно ясен. Имеются данные о том, что левамизол оказывает стимулирующее влияние на макрофаги и Т-лимфоциты. Продукцию антител он не изменяет. Следовательно, основной эффект левамизола проявляется в нормализации клеточного иммунитета. Применяют его при иммунодефицитных состояниях, некоторых хронических инфекциях, ревматоидном артрите, ряде опухолей.

Назначают левамизол в комбинации со специфически действующими препаратами. Вводят внутрь. При однократном приеме побочных эффектов практически не наблюдается. Вместе с тем при повторных введениях левамизола, особенно если дозы велики, возникают различные побочные проявления, в том

---

[1] БЦЖ (BCG) – бацилла Кальметта–Герена. Является непатогенной бациллой туберкулеза рогатого скота, продуцирующей туберкулин.

числе достаточно серьезные. Так, возможны выраженные аллергические реакции (сыпь, лихорадка, стоматит), угнетение кроветворения (нейтропения, агранулоцитоз). Кроме того, отмечаются неврологические нарушения (возбуждение, бессонница, головная боль, головокружение) и диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея). В связи с возможным угнетением кроветворения при многократном введении левамизола необходим контроль картины периферической крови.

Иммуностимулирующим свойством обладают также полиоксидоний и имунофан.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Димедрол — *Dimedrolum*	Внутрь 0,025–0,05 г; внутримышечно 0,01–0,04 г; внутривенно (капельно) 0,02–0,04 г; наружно 3–10% мазь, в конъюнктивальный мешок 1–2 капли 0,2–0,5% раствора; в нос 1 палочку по 0,05 г	Порошок; таблетки по 0,05 г; палочки по 0,05 г; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% раствора
Супрастин — *Suprastin*	Внутрь 0,025 г; внутримышечно и внутривенно 0,02–0,04 г	Таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 2% раствора
Диазолин — *Diazolinum*	Внутрь 0,05–0,2 г	Порошок; драже по 0,05 и 0,1 г
Фенкарол — *Phencarolum*	Внутрь 0,025–0,05 г	Порошок; таблетки по 0,025 г
Лоратадин — *Loratadine*	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,01 г; сироп (в 5 мл — 5 мг) во флаконах по 120 мл

Примечание. Дозы для кромолин-натрия, кетотифена см. в главе 13.4, глюкокортикоидов — в главе 20.5, адреномимстиков — в главе 4.1.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА (главы 28–33)

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА[1]

Лекарственные средства, обладающие противомикробными свойствами, подразделяют на две группы.

Первая группа включает препараты, не обладающие избирательностью противомикробного эффекта. Они губительно влияют на большинство микроорганизмов. К ним относятся антисептики[2] и дезинфицирующие[3] вещества.

Антисептики обычно наносят наружно на покровные ткани (кожу, слизистые оболочки). Отдельные антисептики используют для воздействия на микроорганизмы, локализующиеся в желудочно-кишечном тракте и мочевыводящих

[1] Раздел включает главы 28 и 29.

[2] От греч *anti* — против, *septicas* — гнилостный.

[3] От лат. *de* — устранение, греч. *infectio* — заражение.

путях. В зависимости от концентрации они оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие.

Дезинфицирующие средства служат для обеззараживания медицинских инструментов, аппаратуры, помещений, посуды, выделений больных. Эффект их развивается быстро. Применяются они, как правило, в бактерицидных концентрациях и используются для предупреждения распространения инфекций.

Провести резкую границу между антисептиками и дезинфицирующими средствами не всегда возможно, так как многие вещества в определенных концентрациях используют как антисептики, а в более высоких – с целью дезинфекции.

Вторая группа веществ включает противомикробные средства избирательного действия, которые относят к так называемым химиотерапевтическим средствам[1]. Типичным для препаратов этой группы является влияние на определенные виды микроорганизмов. К важным их характеристикам относится также большая широта терапевтического действия. О последней судят по диапазону между бактериостатическими (бактерицидными) концентрациями и концентрациями, токсичными для макроорганизма. Применяют химиотерапевтические препараты для лечения и профилактики инфекций, а также для санации носителей инфекции.

Глава 28

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Значение антисептиков и дезинфицирующих средств очень велико. Их используют при лечении инфицированных ран, поражений микроорганизмами кожных покровов и слизистых оболочек, для обработки воды и пищи, для обеззараживания медицинских инструментов, белья и т.д.

Антисептики и дезинфицирующие средства должны обладать широким спектром действия в отношении микроорганизмов, простейших и грибов, характеризоваться малым латентным периодом действия, высокой активностью, в том числе в присутствии биологических субстратов. Важно, чтобы препараты были химически стойкими и доступными с точки зрения их производства и стоимости.

Важными требованиями к антисептикам являются отсутствие местного отрицательного (например, раздражающего) действия на ткани, минимальная всасываемость с места их нанесения, отсутствие аллергизирующего влияния и низкая токсичность.

Дезинфицирующие вещества не должны повреждать обрабатываемые предметы (изменять окраску, вызывать коррозию металлов и др.). Желательно отсутствие у них неприятного запаха.

Распространенным критерием оценки активности антисептиков является так называемый *феноловый коэффициент* (соотношение концентраций фенола и испытуемого антисептика, в которых вещества оказывают одинаковый противомикробный эффект).

Механизм действия разных антисептиков и дезинфицирующих веществ неодинаков и может быть связан с денатурацией белка, нарушением проницаемости

---

[1] Термин «химиотерапевтические средства» выделен искусственно, так как действие любого фармакологического препарата представляет собой «химиотерапию», т.е. лечение с помощью химических веществ. Однако этот термин настолько широко распространен, что отказаться от него не представляется возможным.

плазматической мембраны, торможением важных для жизнедеятельности микроорганизмов ферментов.

По химическому строению рассматриваемые препараты относятся к следующим группам.

Детергенты

Церигель

Производные нитрофурана

Фурацилин

Группа фенола и его производных

Фенол чистый Резорцин Деготь березовый

Красители

Бриллиантовый зеленый Метиленовый синий Этакридина лактат

Галогеносодержащие соединения

Хлоргексидин Хлорамин Б Раствор йода спиртовой

Соединения металлов

Ртути дихлорид Ртути окись желтая
Серебра нитрат Меди сульфат
Цинка окись Цинка сульфат

Окислители

Раствор перекиси водорода Калия перманганат

Альдегиды и спирты

Раствор формальдегида Спирт этиловый

Кислоты и щелочи

Кислота борная Раствор аммиака

Детергенты[1], или катионные мыла, обладают моющими и антисептическими свойствами. Они влияют на многие бактерии и грибы. Одним из таких препаратов является церигель. Он содержит катионный детергент — моно-четвертичную аммониевую соль цетилпиридиний-хлорид, а также поливинилбутираль и спирт этиловый. К этой группе относится и роккал, обладающий выраженной поверхностной активностью. Он является моно-четвертичной аммониевой солью. Бактерицидное действие детергентов обусловлено нарушением структуры клеточной мембраны, денатурацией белков и ингибированием ферментов. Применяют детергенты для обработки рук хирурга, стерилизации инструментов[2], аппаратуры. В обычных концентрациях раздражения тканей они не вызывают.

Детергенты нельзя сочетать с анионными мылами, так как при этом их противомикробная активность падает. Действие детергентов снижается также в присутствии органических веществ.

Важной группой антисептиков являются *производные нитрофурана*. К ним относится фурацилин (нитрофурал, нитрофуразон)[3]. Нитрофураны обладают широким спектром действия. Они губительно влияют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, простейшие.

---

[1] От лат. *detergeo* — стирать, чистить.

[2] При стерилизации металлических предметов требуется добавление противокоррозионных веществ.

[3] О других препаратах группы нитрофурана, применяемых в качестве химиотерапевтических средств, см. главу 29.3.

Фурацилин применяют главным образом наружно для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, для промывания серозных и суставных полостей. Переносится фурацилин, как правило, хорошо. Иногда он вызывает сенсибилизацию, дерматит.

Группа фенола и его производных включает многие хорошо известные антисептики ароматического ряда. К ним относятся оксибензолы (фенол чистый) и диоксибензолы (резорцин и др.). Фенол действует в основном на вегетативные формы бактерий и грибы. Растворы фенола используют для дезинфекции инструментов, предметов обихода.

Следует учитывать, что токсичный фенол, обладающий высокой липофильностью, легко всасывается с кожи и слизистых оболочек.

Резорцин по антисептическому действию уступает фенолу. В малых концентрациях резорцин обладает кератопластическим свойством, в больших – раздражающим и кератолитическим. Используют его при некоторых кожных заболеваниях (например, при экземе, себорее и др.), при конъюнктивите.

АЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ НЕЛЮБИН (1781–1858).
В начале XIX в. предложил использовать белильную известь в качестве дезинфицирующего средства. В 1847 г. венгерский врач И. Земмельвейс (1818–1865) применил раствор белильной извести для обработки рук медицинского персонала с целью профилактики послеродового сепсиса.

В состав дегтя березового входят фенол и его производные, смолы и другие соединения. Получают препарат при сухой перегонке березовой коры. Деготь березовый обладает противомикробным, кератопластическим, кератолитическим и раздражающим эффектами. Применяют его при лечении ряда кожных заболеваний и чесотки.

Деготь березовый является одной из составных частей линимента бальзамического по А.В. Вишневскому (мазь Вишневского), применяемого при лечении ран, а также мази Вилькинсона, назначаемой при чесотке и грибковых поражениях кожи.

К группе красителей относится ряд соединений различного химического строения. Наиболее широко применяется производное трифенилметана бриллиантовый зеленый. Иногда используют производное фенотиазина метиленовый синий и производное акридина этакридина лактат.

Особенно чувствительны к красителям грамположительные кокки.

Бриллиантовый зеленый является высокоактивным и относительно быстродействующим антисептиком. В присутствии белков эффективность его снижается. Применяется наружно, в основном при гнойных поражениях кожи (пиодермиях).

Метиленовый синий (метилтиония хлорид, метиленовый синий) уступает по активности бриллиантовому зеленому. Применяют его наружно в качестве антисептика, внутрь при инфекциях мочевыводящих путей, а также внутривенно при отравлении цианидами. Эффективность в последнем случае объясняется тем, что метиленовый синий (в больших дозах) переводит гемоглобин в

Химические структуры некоторых антисептиков и дезинфицирующих средств

метгемоглобин, который вступает в связь с цианидами, образуя нетоксичный цианметгемоглобин.

Этакридина лактат (риванол) окрашен в желтый цвет. Активность у него достаточно высокая, но действие развивается медленно. Применяют его наруж-

но и для промывания инфицированных полостей (плевры, брюшины), мочевого пузыря, матки.

Галогеносодержащие антисептики представлены препаратами, содержащими хлор и йод. Наиболее активны антисептики, содержащие элементарные галогены или освобождающие их. Важное значение имеет образование хлорноватистой кислоты (HOCl), являющейся сильным окислителем. Одним из препаратов, отщепляющих хлор, является хлорамин Б, обладающий антисептическими и дезодорирующими[1] свойствами. Его применяют для обеззараживания выделений больных (например, при брюшном тифе, холере, туберкулезе и др.), предметов обихода, неметаллического инструментария, а также для обработки рук и инфицированных раневых поверхностей.

К числу эффективных хлорсодержащих антисептиков относится производное бигуанида хлоргексидин (хибитан). Он оказывает антибактериальное и фунгицидное действие. Применяется для обработки рук хирурга, операционного поля, ран, мочевого пузыря, а также для стерилизации инструментов. При обработке рук хирурга возможны сухость кожи, дерматиты.

К хлорсодержащим препаратам относится также пантоцид, используемый для обеззараживания воды.

В качестве антисептика широко используется раствор йода спиртовой, который характеризуется также раздражающим и отвлекающим действием.

Кроме того, к препаратам, содержащим элементарный йод, относится раствор Люголя (состоит из 1 части йода, 2 частей калия йодида и 17 частей воды), применяемый для смазывания слизистой оболочки глотки и гортани при воспалительных процессах.

Значительное число антисептиков представлено *соединениями (солями) металлов.*

Механизм противомикробного действия солей металлов в низких концентрациях связывают с блокированием сульфгидрильных групп ферментов микроорганизмов. В больших концентрациях в зависимости от характера металла и кислотного остатка, концентрации соли, степени ее диссоциации и растворимости могут возникать различные местные эффекты: вяжущий, раздражающий, прижигающий (некротизирующий).

Местное действие солей металлов связано с денатурацией белков. Образующиеся при этом альбуминаты могут быть плотными и рыхлыми. В первом случае на поверхности ткани образуется пленка, ткань уплотняется, воспаление уменьшается; эта картина типична для вяжущего действия. При более глубоком проникновении вещества происходит раздражение клеток и нервных окончаний. Крайним проявлением является прижигающее действие солей металлов. Последнее тем выраженнее, чем более растворимы альбуминаты.

По растворимости образующихся альбуминатов в воде и биологических жидкостях металлы можно расположить в следующий ряд: Pb, ... Al, Zn, Cu, Ag, ... Hg.

У солей свинца наиболее выражено вяжущее действие (образуют плотные альбуминаты), у солей ртути – прижигающее. Одновременно в этом ряду от свинца к ртути нарастает противомикробная активность.

В качестве антисептиков наибольший интерес представляют соли металлов, расположенных в правой части ряда, особенно ртути и серебра.

[1] От лат. *de* – устранение, *odor* – запах.

Из солей ртути в роли антисептиков применяют следующие препараты:

а) хорошо растворимый в воде ртути дихлорид (сулема) – $HgCl_2$;

б) нерастворимые в воде ртути амидохлорид (ртуть осадочная белая) – $HgNH_2Cl$ и ртути окись желтая (ртуть осадочная желтая) – HgO.

Хорошо растворимый и диссоциирующий ртути дихлорид обладает высокой противомикробной активностью. Препарат применяют для обработки кожи рук, посуды, помещений и т.д. Для дезинфекции металлических предметов он непригоден, так как вызывает коррозию металлов. В присутствии белков активность ртути дихлорида падает, поэтому для обеззараживания выделений больных, содержащих белковые компоненты, препарат не применяют. Он оказывает выраженное раздражающее действие, в связи с чем для обработки кожи рук может быть использован лишь эпизодически. Следует также учитывать, что ртути дихлорид очень токсичен. Осложняющим моментом является способность вещества проникать через кожу и слизистые оболочки.

Ртути окись желтую чаще всего используют при инфекционных поражениях глаз (при конъюнктивите, кератите). Ртути амидохлорид назначают обычно при кожных заболеваниях типа пиодермии.

Острое отравление ртутными соединениями, как правило, связано со случайным или преднамеренным приемом внутрь ртути дихлорида. Оно проявляется болями в области живота, рвотой, диареей (результат прижигающего действия на слизистую оболочку пищеварительного тракта), а также изменениями со стороны ЦНС (возбуждение, сменяющееся угнетением) и сердечно-сосудистой системы (острая недостаточность сердца, коллапс). Через 2–4 дня нарастает симптоматика, связанная с некротическими изменениями со стороны почек («сулемовая почка») и пищеварительного тракта (стоматит, язвенный колит). Такая локализация поражений объясняется тем, что основной путь выведения ртутных соединений – через почки, а также толстую кишку и слюнные железы.

Лечение острого отравления ртути дихлоридом заключается прежде всего в предупреждении всасывания препарата. С этой целью промывают желудок, вводят в него раствор антидота ртутных соединений унитиола (содержит сульфгидрильные группы, связывающие ртуть). Иногда вводят уголь активированный, небольшие объемы растворов вяжущих веществ, молоко, яичный белок. Промывание желудка следует проводить с большой осторожностью, так как ртути дихлорид повреждает слизистую оболочку пищевода и желудка. Затем назначают слабительные средства, а также сифонные клизмы с раствором унитиола. Для инактивации всосавшегося препарата унитиол вводят внутривенно. При легкой и средней тяжести отравления эффективен форсированный диурез. При выраженном отравлении, особенно при нарушении функции почек, приходится прибегать к гемодиализу и перитонеальному диализу, проводимым на фоне внутривенного введения унитиола и тетацин-кальция[1] ($CaNa_2$ЭДТА).

В случае хронического отравления ртутными препаратами (так называемый *меркуриализм*[2]) поражаются слизистая оболочка полости рта (стоматит), а также ЦНС, кроветворение и др. Чаще всего это результат профессионального отравления, связанного с работой с ртутными препаратами. В связи с этим первым и основным мероприятием является устранение источника отравления. В качестве ан-

---

[1] Образует с ртутью комплексные соединения.

[2] От греч. *mercurius* – ртуть.

тидотов используют унитиол, а также тетацин-кальций, натрия тиосульфат. Кроме того, принимают меры к ускорению выведения вещества из организма, проводят также симптоматическую терапию.

Из препаратов серебра используют серебра нитрат (ляпис; $AgNO_3$), протаргол (серебра протеинат) и колларгол (серебро коллоидальное). Они обладают противомикробным, вяжущим и противовоспалительным эффектами. Их применяют в офтальмологии (при конъюнктивите, бленнорее), для орошения ран, промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Кроме того, серебра нитрат в высоких концентрациях и в палочках применяют наружно как прижигающее средство при эрозиях, язвах, избыточной грануляции, а также при трахоме.

В качестве антисептиков и вяжущих средств в офтальмологии применяют также меди сульфат (медный купорос; $CuSO_4 \cdot 5H_2O$), цинка сульфат ($ZnSO_4$)[1]. При трахоме используют специальные глазные карандаши, содержащие меди сульфат, калия нитрат, квасцы и камфору. Растворимые соли (меди сульфат и цинка сульфат) могут быть использованы для спринцевания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря.

К группе окислителей относятся перекись водорода (H_2O_2) и калия перманганат (калий марганцовокислый; $KMnO_4$). Они обладают антисептическим и дезодорирующим эффектами. Принцип действия обоих препаратов заключается в высвобождении кислорода.

При нанесении на ткани в присутствии белков перекись водорода под влиянием каталаз расщепляется с выделением молекулярного кислорода.

$$H_2O_2 \rightarrow 2H + O_2$$

Однако окислительная и, следовательно, противомикробная активность молекулярного кислорода незначительна. Большее значение имеет в данном случае механическое очищение ран, язв, полостей, что связано с выделением пузырьков кислорода и образованием пены. Перекись водорода обладает также дезодорирующими свойствами. Действует препарат кратковременно. Кроме того, перекись водорода способствует остановке кровотечений.

Калия перманганат в присутствии органических веществ отщепляет атомарный кислород.

$$2KMnO_4 + H_2O \rightarrow 2KOH + 2MnO_2 + 3O$$

Антисептическое действие атомарного кислорода выражено в большей степени, чем молекулярного. Он обеспечивает противомикробный и дезодорирующий эффекты, а образующаяся марганца окись (MnO_2) – вяжущий. В больших концентрациях калия перманганат оказывает раздражающее и прижигающее действие.

Применяют препарат в растворах для полосканий, спринцеваний, орошения ран, обработки ожоговых поверхностей, промывания желудка в случае отравления морфином, фосфором и др.

К антисептикам относятся также некоторые соединения из *группы альдегидов и спиртов*. Одним из представителей альдегидов является раствор формальдегида (формалин; содержит 36,5–37,5% формальдегида – НСНО). Он обладает сильными противомикробными и дезодорирующими свойствами. Его применяют в качестве дезинфицирующего средства, а также для обработки кожи при потливости. Под влиянием раствора формальдегида происходит уплотнение эпидермиса (в связи с денатурацией белков), в результате чего потоотделение уменьшается. Препарат оказывает выраженное раздражающе действие.

---

[1] В главе 1; 1.2 см. также неорганические вяжущие средства (препараты алюминия, висмута).

Выраженными противомикробными свойствами обладает спирт этиловый. Его применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля. Противомикробная активность спирта этилового повышается с увеличением его концентрации. Однако для обеззараживания кожи лучше пользоваться 70% спиртом этиловым, который проникает в более глубокие слои эпидермиса, чем 95%[1].

В качестве антисептиков может быть использован ряд кислот и щелочей. Так, для промывания слизистых оболочек и полоскания полости рта иногда назначают раствор кислоты борной (H_3BO_3). Ее можно применять также накожно в мазях и присыпках. Однако противомикробная активность кислоты борной низкая.

К антисептикам из группы щелочей относится раствор аммиака (нашатырный спирт; NH_4OH; содержит 9,5–10,5% аммиака). Его 0,5% раствор применяют для обработки рук хирурга. Кроме того, он может быть использован ингаляционно для рефлекторной (с рецепторов верхних дыхательный путей) стимуляции центра дыхания[2].

Препараты

Название	Средняя концентрация; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Церигель – *Cerigelum*	Наружно (для обработки рук) 3–4 г	Стеклянные флаконы по 400 мл
Роккал – *Roccal*	Для обработки рук 0,1% раствор (погружать на 2 мин); для обработки операционного поля 1% раствор (протирать 2 мин); для обработки инструментов 0,1–0,025% раствор	В баллонах разной вместимости в виде 10% и 1% раствора по 250 мл250 мл
Фурацилин – *Furacilinum*	Наружно водный раствор 1:5000; спиртовой раствор 1:1500; 0,2% мазь; внутрь 0,1 г	Порошок; таблетки по 0,1 г (для приема внутрь); таблетки по 0,02 г (для приготовления растворов); 0,2% мазь
Фенол чистый – *Phenolum purum*	Для дезинфекции 3–5% раствор	Порошок
Резорцин – *Resorcinum*	Наружно 2–5% раствор (водный и спиртовой); 5–20% мазь	Порошок
Деготь березовый – *Pix liquida Betulae*	Наружно 10–30% мазь и линимент	
Бриллиантовый зеленый – *Viride nitens*	Наружно 1–2% водный и спиртовой раствор	Порошок; 1% и 2% спиртовой раствор во флаконах по 10 мл
Метиленовый синий – *Methylenum coeruleum*	Наружно 1–3% спиртовой раствор; для промывания уретры и мочевого пузыря 0,02% водный раствор; внутрь 0,1 г; внутривенно 50–100 мл 1% раствора	Порошок; 1% водный раствор; 1% спиртовой раствор; ампулы, содержащие по 20 и 50 мл 1% раствора метиленового синего в

[1] О резорбтивном действии спирта этилового см. главу 6.
[2] См. раздражающие средства.

Продолжение табл.

1	2	3
		25% растворе глюкозы («Хромосмон»)
Этакридина лактат – *Aethacridini lactas*	Для обработки ран 0,05–0,2% раствор; в полости тела 0,05–0,1% раствор; наружно 2,5% присыпки, 1% мазь, 5–10% паста, 0,1–0,2% раствор	Порошок; таблетки по 0,01 г этакридина лактата и по 0,09 г кислоты борной; 0,1% спиртовой раствор; 3% мазь по 25 г
Хлорамин Б – *Chloraminum B*	Наружно для дезинфекции рук 0,25–0,5% раствор; для промывания ран 1,5–2% раствор; для дезинфекции неметаллических предметов 1–5% раствор	Порошок
Хлоргексидин – *Chlorhexidinum*	Для обработки операционного поля 0,5% водно-спиртовой раствор; для дезинфекции ран, ожогов 0,5% водный раствор; для дезинфекции рук 0,5% спиртовой раствор или 1% водный раствор	20% водный раствор во флаконах по 0,5; 3 и 5 л
Раствор йода спиртовой – *Solutio Iodi spirituosa*	Наружно 5% раствор	Склянки оранжевого стекла по 10, 15 и 25 мл 5% спиртового раствора; ампулы по 1 мл 5% раствора
Ртути дихлорид – *Hydrargyri dichloridum*	Наружно и для дезинфекции раствор 1:500–1:1000	Порошок; таблетки по 0,5 и 1 г для наружного применения (для приготовления растворов)
Ртути окись желтая – *Hydrargyri oxidum flavum*	Наружно и в конъюнктивальный мешок 2% мазь	Официнальная 2% мазь
Серебра нитрат – *Argenti nitras*	Наружно 2–10% раствор, 1–2% мазь; для смазывания слизистых оболочек 0,25–2% раствор; *per se* в виде палочек	Порошок
Меди сульфат – *Cupri sulfas*	В полость конъюнктивы, для промывания уретры, влагалища 0,25% раствор	Порошок
Цинка окись – *Zinci oxydum*	Наружно 10–25% присыпка, мазь, паста, линимент	Порошок; 10% мазь и 25% паста
Цинка сульфат – *Zinci sulfas*	В полость конъюнктивы 1–2 капли 0,1–0,5% раствора; в оториноларингологии 0,25–0,5% раствор; в полость уретры и влагалища 01–0,5% раствор; внутрь 0,1–0,3 г (как рвотное)	Порошок; глазные капли (0,25 и 0,5% раствор цинка сульфата и 2% раствор кислоты борной) во флаконах по 10 мл
Раствор перекиси водорода – *Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*	Наружно	Официнальный 3% раствор
Калия перманганат – *Kalii permanganas*	Наружно для промывания ран 0,1–0,5% раствор; наружно при ожогах 2–5% раствор; для промываний и полосканий 0,01–0,1% раствор	Порошок

Продолжение табл.

1	2	3
Раствор формальдегида – *Solutio Formaldehydi*	Наружно 0,5–1% раствор; для спринцеваний раствор 1:2000–1:3000; для дезинфекции инструментов 0,5% раствор	Офиницальный 37% раствор
Кислота борная – *Acidum boricum*	Наружно 2–4% раствор; 5–10% мазь, присыпка	Порошок; 0,5%; 1%; 2% и 3% спиртовой раствор во флаконах по 10 мл; 10% раствор в глицерине во флаконах по 25 мл
Раствор аммиака 10% – *Solutio Ammonii caustici 10%*	В хирургии для мытья рук (25 мл на 5 мл теплой кипяченой воды)	Флаконы по 10, 40 и 100 мл

Глава 29
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА[1]

Антибактериальные химиотерапевтические средства характеризуются двумя основными свойствами:

1) избирательностью действия в отношении определенных видов возбудителей, т.е. имеют определенный спектр противомикробного действия;

2) низкой токсичностью для человека и животных.

Чаще всего их используют при системных инфекциях, при которых необходимы препараты резорбтивного действия (вводимые энтерально и парентерально). Вместе с тем химиотерапевтические средства назначают и местно; в данном случае их всасывание должно быть минимальным. Последнее важно для получения наиболее выраженного и стойкого противомикробного эффекта и уменьшения возможности побочных влияний. С целью локального действия препараты наносят на слизистые оболочки или на кожные покровы, а также вводят внутрь для воздействия на возбудителей кишечных инфекций (вещества, которые не всасываются из пищеварительного тракта).

Применение антибактериальных химиотерапевтических средств имеет свои особенности. Прежде всего для успешного лечения важно установить возбудитель заболевания и определить его чувствительность к тем препаратам, которые могут быть использованы в качестве химиотерапевтических средств. Если возбудитель заболевания известен, подбирают препараты с соответствующим спектром антибактериального действия. При неизвестном возбудителе целесообразно использовать вещества с широким спектром или комбинацию двух препаратов, суммарный спектр которых включает вероятных возбудителей.

Начинать лечение необходимо как можно раньше. В начале заболевания микробных тел меньше и они находятся в состоянии энергичного роста и размножения. В этой стадии микроорганизмы наиболее чувствительны к действию химиотерапевтических средств.

---

[1] Как указывалось выше, химиотерапевтическими средствами обозначают вещества, обладающие избирательной токсичностью в отношении определенных возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний. Помимо антибактериальных препаратов, к ним относятся противовирусные, противогрибковые, противопротозойные и противоглистные препараты.

П. ЭРЛИХ (1854–1915).
Основоположник химиотерапии инфекций. Получил первое эффективное противосифилитическое средство из группы органических соединений мышьяка – сальварсан.

Дозы препаратов должны быть достаточными для того, чтобы обеспечить в биологических жидкостях и тканях бактериостатические или бактерицидные концентрации. В начале лечения иногда дают ударную дозу, превышающую последующие.

Очень важна оптимальная продолжительность лечения. Следует учитывать, что клиническое улучшение (снижение температуры и др.) не является основанием для прекращения приема препарата. Если необходимый курс лечения не был проведен, возможен рецидив болезни.

При некоторых инфекционных заболеваниях приходится прибегать к повторным курсам лечения.

Значительную роль играет также выбор рациональных путей введения веществ с учетом того, что некоторые из них не полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и т.д.

Нередко назначают одновременно 2–3 антибактериальных средства. Следует, однако, учитывать, что комбинированное применение таких препаратов должно быть достаточно обоснованным, так как при неправильном сочетании возможен не только антагонизм веществ в отношении антибактериальной активности, но и суммирование их токсических эффектов. Наиболее показано сочетание препаратов при хронических инфекциях (например, при туберкулезе) для предупреждения развития устойчивости бактерий к химиотерапевтическим средствам.

К антибактериальным химиотерапевтическим средствам относятся следующие группы:

антибиотики,
сульфаниламидные препараты,
производные хинолона,
синтетические антибактериальные средства разного химического строения,
противосифилитические средства,
противотуберкулезные средства.

29.1. АНТИБИОТИКИ

Антибиотики[1] – это химические соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы. Антибиотики, применяемые в медицинской практике, продуцируются актиномицетами (лучистыми грибами), плесневыми грибами, а также некоторыми бактериями. К этой группе препаратов относят также синтетические аналоги и производные природных антибиотиков.

[1] От греч. *anti* – против, *bios* – жизнь.

Существуют антибиотики с антибактериальным, противогрибковым и противоопухолевым действием.

В настоящем разделе будут рассмотрены антибиотики, влияющие преимущественно на бактерии. Они представлены следующими группами:

1. Антибиотики, имеющие в структуре β-лактамное кольцо

Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы Монобактамы

2. Макролиды — антибиотики, структура которых включает макроциклическое лактонное кольцо (эритромицин и др.), *и азалиды* (азитромицин)

3. Тетрациклины — антибиотики, структурной основой которых являются 4 конденсированных 6-членных цикла (тетрациклин и др.)

4. Производные диоксиаминофенилпропана (левомицетин)

5. Аминогликозиды — антибиотики, содержащие в молекуле аминосахара (стрептомицин, гентамицин и др.)

6. Антибиотики из группы циклических полипептидов (полимиксины)

7. Линкозамиды (клиндамицин)

8. Гликопептиды (ванкомицин и др.)

9. Фузидиевая кислота

10. Антибиотики для местного применения

Фюзафюнжин и др.

По спектру противомикробного действия антибиотики различаются довольно существенно. Одни влияют преимущественно на грамположительные бактерии (биосинтетические пенициллины, макролиды), другие — в основном на грамотрицательные бактерии (например, полимиксины, азтреонам). Ряд антибиотиков обладают широким спектром действия (тетрациклины, цефалоспорины, левомицетин, аминогликозиды и др.), включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии и ряд других возбудителей инфекций (табл. 29.1; рис. 29.1).

Таблица 29.1. Основной механизм и характер противомикробного действия ряда антибиотиков

Группа	Антибиотики	Основной механизм противомикробного действия	Преимущественный характер противомикробного действия
Антибиотики, влияющие преимущественно на грамположительные бактерии	Препараты бензилпенициллина	Угнетение синтеза клеточной стенки	Бактерицидный
	Оксациллин	То же	«
	Эритромицин	Угнетение синтеза белка	Бактериостатичес-ческий
Антибиотики, влияющие на грамотрицательные бактерии	Полимиксины	Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Бактерицидный
Антибиотики широкого спектра действия	Тетрациклины	Угнетение синтеза белка	Бактериостатический
	Левомицетин	То же	«
	Аминогликозиды	« «	Бактерицидный
	Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия	Угнетение синтеза клеточной стенки	«
	Карбапенемы	То же	«
	Цефалоспорины	« «	«
	Рифампицин	Угнетение синтеза РНК	«

Патогенные кокки	Стафилококки Стрептококки Пневмококки Менингококки Гонококки
Коринебактерии	Возбудитель дифтерии
Патогенные анаэробы (клостридии)	Возбудитель газовой гангрены Возбудитель столбняка
Бациллы	Возбудитель сибирской язвы
Трепонемы, боррелии	Возбудитель сифилиса Возбудитель возвратного тифа
Риккетсии	Возбудитель сыпного тифа
Капсульные бактерии (клебсиеллы)	Возбудитель катаральной пневмонии
Бруцеллы, пастереллы	Возбудитель бруцеллеза Возбудитель чумы Возбудитель туляремии
Семейство кишечных бактерий	Кишечная палочка Возбудители брюшного тифа и паратифов (сальмонеллы) Возбудитель дизентерии (шигеллы)
Гемоглобинофильные бактерии	Палочка инфлюэнцы Возбудитель коклюша Возбудитель мягкого шанкра
	Синегнойная палочка
Хламидии	Возбудитель орнитоза Возбудитель трахомы Возбудитель пахового лимфогранулематоза
Вибрионы	Возбудитель холеры

ЭРИТРОМИЦИН

ПОЛИМИКСИНЫ

Рис. 29.1. Примеры антибиотиков с разными спектрами антибактериальнс

Антибиотики воздействуют на микроорганизмы, подавляя і (бактериостатический эффект) либо вызывая их гибель (бактериц

Известны следующие основные механизмы противомикробнс тибиотиков (рис. 29.2):

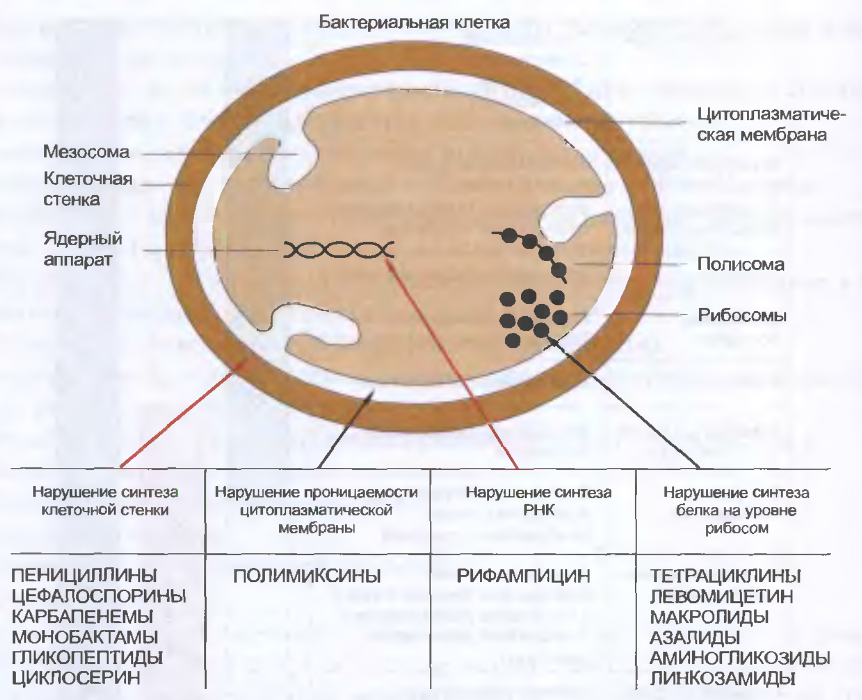
1) нарушение синтеза клеточной стенки бактерий (по такому ствуют пенициллины, цефалоспорины);

2) нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны лимиксинами);

3) нарушение внутриклеточного синтеза белка (так действуют левомицетин, аминогликозиды и др.);

4) нарушение синтеза РНК (рифампицин).

Высокая избирательность действия антибиотиков на микроорі носительно малой их токсичности в отношении макроорганизма, с няется особенностями структурной и функциональной организа клеток. Действительно, клеточная стенка бактерий по химическом ципиально отличается от мембран клеток млекопитающих. Сос стенка бактерий из мукопептида муреина (содержит N-ацетил-глю тил-мурамовую кислоту и пептидные цепочки, включающие



Нарушение синтеза клеточной стенки	Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Нарушение синтеза РНК	Нарушение синтеза белка на уровне рибосом
ПЕНИЦИЛЛИНЫ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ КАРБАПЕНЕМЫ МОНОБАКТАМЫ ГЛИКОПЕПТИДЫ ЦИКЛОСЕРИН	ПОЛИМИКСИНЫ	РИФАМПИЦИН	ТЕТРАЦИКЛИНЫ ЛЕВОМИЦЕТИН МАКРОЛИДЫ АЗАЛИДЫ АМИНОГЛИКОЗИДЫ ЛИНКОЗАМИДЫ

Рис. 29.2. Основные механизмы противомикробного действия ряда антибиотиков.

D-аминокислоты). В связи с этим вещества, нарушающие ее синтез (например, пенициллины), оказывают выраженное противомикробное действие и практически не влияют на клетки макроорганизма. Определенную роль, возможно, играет неодинаковое количество мембран, окружающих те активные центры, с которыми могут взаимодействовать антибиотики. Так, в отличие от микроорганизмов у клеток млекопитающих, помимо общей плазматической мембраны, все внутриклеточные органеллы имеют свои, иногда двойные мембраны. По-видимому, важное значение принадлежит различиям в химическом составе отдельных клеточных компонентов. Следует учитывать также существенные различия в темпе роста и размножения клеток макро- и микроорганизмов, а следовательно, и скорости синтеза их структурных материалов. В целом проблема избирательности действия антибиотиков, как и других противомикробных средств, нуждается в дальнейшем изучении.

В процессе использования антибиотиков к ним может развиваться устойчивость микроорганизмов. Особенно быстро она возникает по отношению к стрептомицину, олеандомицину, рифампицину, относительно медленно — к пенициллинам, тетрациклинам и левомицетину, редко — к полимиксинам. Возможна так называемая перекрестная устойчивость, которая относится не только к применяемому препарату, но и к другим антибиотикам, сходным с ним по химическому строению (например, ко всем тетрациклинам). Вероятность развития устойчивости уменьшается, если дозы и длительность введения антибиотиков оптимальны, а также при рациональной комбинации антибиотиков. Если к основному антибиотику возникла устойчивость, его следует заменить другим, резервным[1] антибиотиком.

---

[1] Резервные антибиотики по одному или по ряду свойств уступают основным антибиотикам (обладают меньшей активностью либо более выраженными побочными эффектами, большей токсичностью или быстрым развитием резистентности к ним микроорганизмов). Поэтому их назначают лишь при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

Хотя антибиотики и характеризуются высокой избирательностью действия, тем не менее они оказывают целый ряд неблагоприятных влияний на макроорганизм. Так, при использовании антибиотиков нередко возникают аллергические реакции немедленного и замедленного типа (сывороточная болезнь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, контактные дерматиты и др.).

Кроме того, антибиотики могут обладать побочным эффектом неаллергической природы. Результат прямого раздражающего действия антибиотиков – диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), болезненность в месте внутримышечного введения препарата, развитие флебита и тромбофлебита при внутривенных инъекциях антибиотиков. Неблагоприятные эффекты возможны также со стороны печени, почек, кроветворения, слуха, вестибулярного аппарата и др. (примеры приведены в табл. 29.2).

Таблица 29.2. Возможные неблагоприятные влияния ряда антибиотиков

Антибиотики	Аллергические реакции	Неблагоприятное влияние неаллергической природы					Суперинфекция (дисбактериоз)
		местнораздражающее действие	угнетение функции печени	угнетение функции почек	угнетение кроветворения	угнетение функции VIII пары черепномозговых нервов	
Пенициллины	+	+					+
Цефалоспорины	+	+		+[1]			+
Макролиды	+	+					+
Аминогликозиды	+	+		+		+	+
Тетрациклины	+	+	+				+
Левомицетин	+	+			+		+
Полимиксины	±	+		+			+

[1] Отмечается в основном при применении цефалоридина.

Для многих антибиотиков типично развитие суперинфекции (дисбактериоз), которая связана с подавлением антибиотиками части сапрофитной флоры, например, пищеварительного тракта. Последнее может благоприятствовать размножению других микроорганизмов и грибов, нечувствительных к данному антибиотику (дрожжеподобных грибов, *Clostridium difficile*, протея, синегнойной палочки, стафилококков). Наиболее часто суперинфекция возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия.

Несмотря на большое распространение антибиотиков в медицинской практике, поиски новых, более совершенных препаратов этого типа ведутся в довольно значительных масштабах. Усилия исследователей направлены на создание таких антибиотиков, которые бы в максимальной степени сочетали положительные качества и были лишены отрицательных свойств. Такие «идеальные» препараты должны обладать высокой активностью, выраженной избирательностью действия, необходимым противомикробным спектром, бактерицидным характером действия, проницаемостью через биологические мембраны (в том числе через гематоэнцефалический барьер), эффективностью в разных биологических средах. Они не должны вызывать быстрое развитие устойчивости у микроорганизмов и сенсибилизацию макроорганизма. Отсутствие побочных эффектов, минимальная токсичность и большая широта терапевтического действия – все это также относится к числу основных требований, предъявляемых к новым антибиотикам. Кро-

А. ФЛЕМИНГ (1881–1955).
В 1929 г. открыл пенициллин. В очищенном виде пенициллин был получен в 1940 г. Х.В. Флори и Э.Б. Чейном.

ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА ЕРМОЛЬЕВА (1898–1974).
Автор первого отечественного пенициллина (1942).

ме того, важно, чтобы препараты антибиотиков были технически доступны для изготовления на фармацевтических предприятиях и имели низкую стоимость.

29.1.1. ПЕНИЦИЛЛИНЫ

В настоящее время группа пенициллинов представлена большим количеством препаратов. Часть из них получают из культуральной среды, на которой произрастают определенные штаммы плесневых грибов (*Penicillium*), являющихся продуцентами пенициллина. Это так называемые биосинтетические пенициллины. Кроме того, путем химической модификации 6-аминопенициллановой кислоты, являющейся структурной основой биосинтетических пенициллинов, создан ряд полусинтетических пенициллинов. На различиях в путях получения пенициллинов, а также на ряде других признаков и основывается приводимая классификация.

I. Препараты пенициллинов, получаемые путем биологического синтеза (биосинтетические пенициллины)

Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)

а) Непродолжительного действия
 Бензилпенициллина натриевая соль
 Бензилпенициллина калиевая соль

б) Продолжительного действия
 Бензилпенициллина новокаиновая соль
 Бициллин-1
 Бициллин-5

Для энтерального введения (кислотоустойчивы)

Феноксиметилпенициллин

II. Полусинтетические пенициллины

Для парентерального и энтерального введения (кислотоустойчивы)

а) Устойчивые к действию пенициллиназы
 Оксациллина натриевая соль
 Нафциллин

б) Широкого спектра действия
 Ампициллин
 Амоксициллин

Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)

Широкого спектра действия, включая синегнойную палочку

Карбенициллина динатриевая соль

Тикарциллин

Азлоциллин

Для энтерального введения (кислотоустойчивы)

Карбенициллин инданил натрий

Карфециллин

Пенициллины оказывают бактерицидное действие. Они влияют только на делящиеся клетки. Механизм антибактериального эффекта связан с нарушением синтеза компонентов клеточной стенки. Считают, что пенициллины нарушают поздние этапы синтеза клеточной стенки, препятствуя образованию пептидных связей за счет ингибирования фермента транспептидазы.

а) Биосинтетические пенициллины

Существует несколько разновидностей природных пенициллинов, образующихся плесневыми грибами. В практической медицине большое распространение получил бензилпенициллин, выпускаемый в виде ряда солей.

В производственных условиях бензилпенициллин получают на жидких питательных средах в так называемых ферментаторах. Продуцентами его являются определенные штаммы *Penicillium.*

Бензилпенициллин является одноосновной кислотой, в структуру которой входят β-лактамный (л) и тиазолидиновый (т) циклы [см. структуру в разделе б)]. По своей природе это циклический дипептид (L-цистеина и D-валина).

Активность бензилпенициллина (как и других антибиотиков) может быть определена методом диффузии в агар. При этом на чашки Петри с агаром наносят бензилпенициллин в разных концентрациях (в стеклянные цилиндры или на лунки) и определяют зоны задержки роста тест-культуры для испытуемых образцов по сравнению со стандартом. Одна единица действия (1 ЕД) соответствует активность 0,6 мкг чистого кристаллического бензилпенициллина (в виде натриевой соли).

Бензилпенициллин обладает высокой антибактериальной активностью, но спектр его действия ограничен. Препарат относится к антибиотикам, действующим преимущественно на грамположительные бактерии (рис. 29.3). К нему чувствительны грамположительные кокки (стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу, стрептококки, пневмококки), грамотрицательные кокки (менингококки, гонококки), палочки дифтерии (коринебактерии), сибиреязвенные палочки, возбудители газовой гангрены и столбняка (клостридии), спирохеты (в том числе бледная спирохета), некоторые патогенные грибы (например, актиномицеты). К бензилпенициллину резистентны семейство кишечных бактерий, кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза, вирусы, риккетсии, простейшие, дрожжеподобные грибы.

Все соли бензилпенициллина предназначены для парентерального применения, так как они разрушаются в кислой среде желудка.

Хорошо растворимые бензилпенициллина натриевая и калиевая соли действуют относительно кратковременно (3—4 ч). Последним объясняется необходимость частых инъекций препаратов, что существенно осложняет их применение. В связи с этим возникла идея создания длительно действующих препаратов бензилпенициллина. Исследования развивались в двух направлениях. Одно из них основывалось на том, что бензилпенициллин выделяется из организма глав-

Химические структуры некоторых пенициллинов

Бензилпенициллина натриевая соль

Оксациллина натриевая соль

Ампициллина тригидрат

Карбенициллин

Азлоциллин

ным образом почками путем секреции эпителием почечных канальцев. Были синтезированы соединения (например, пробенецид), которые угнетают процесс секреции и тем самым задерживают бензилпенициллин в организме, пролонгируя его действие. Однако эффективность таких веществ ограничена и с этой целью они практически не применяются (см. главу 25).

В качестве длительно действующих препаратов большее значение приобрели плохо растворимые соли бензилпенициллина (бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллины). Их вводят внутримышечно, и они медленно всасываются из места введения. Создание депо препаратов в мышечной ткани позволяет поддерживать необходимые концентрации антибиотиков в крови длительное время (табл. 29.3). Через гематоэнцефалический барьер в обычных условиях препараты бензилпенициллина не проникают.

Стафилококки, продуцирующие пенициллиназу
Стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу
Стрептококки
Пневмококки
Менингококки
Гонококки
Клостридии
Сибиреязвенная палочка
Коринебактерия дифтерии
Трепонемы и боррелии
Кишечная палочка
Шигеллы
Сальмонеллы
Клебсиеллы
Proteus mirabilis

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН
ОКСАЦИЛЛИН
АМПИЦИЛЛИН
ЦЕФАЛОТИН

Рис. 29.3. Основной спектр действия некоторых пенициллинов и цефалоспори

Таблица 29.3. Препараты бензилпенициллина длительного действия

Препарат	Состав	Част внутримышечн
Бензилпенициллина новокаиновая соль (прокаина бензилпенициллин, прециллин)	Бензилпенициллина новокаиновая соль	2–3 раза в сут
Бициллин-1 (бензилпенициллин, бензатин, бензациллин)	N,N'-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина	1 раз в 7 (300 (600 000 ЕД) и. в 14 (1 200 000
Бициллин-5	Смесь 4 частей бициллина-1 (1 200 000 ЕД) и 1 части бензилпенициллина новокаиновой соли (300 000 ЕД)	1 раз в месяц

б) Полусинтетические пенициллины

Значительные возможности усовершенствования пенициллинов (выделением их структурной основы — 6-аминопенициллановой кисл

Получают 6-аминопенициллановую кислоту путем ферментативног ния (имидазами) бензилпенициллина, а также путем его химического деац

Химическая структура 6-аминопенициллановой кислоты

$$\begin{array}{c} H_2N-CH-CH-S-C(CH_3)_2 \\ O=C-N-CH-COOH \end{array}$$

(Л — β-лактамное кольцо, Т — тиазолидиновое кольцо)

Химические модификации 6-аминопенициллановой кислоты проводились за счет присоединения разнообразных радикалов к аминогруппе. Исследования были направлены на создание обладающих определенными свойствами полусинтетических пенициллинов (табл. 29.4):

а) устойчивых к действию пенициллиназы (β-лактамазы), продуцируемой рядом микроорганизмов;

б) кислотоустойчивых препаратов, эффективных при введении внутрь;

в) пенициллинов широкого спектра действия.

Важным шагом явилось получение пенициллинов, устойчивых к пенициллиназе[1]. К полусинтетическим пенициллинам, обладающим таким свойством, относятся оксациллина натриевая соль, диклоксациллин и некоторые другие. Ценность этих препаратов определяется тем, что они эффективны в отношении штаммов стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину (благодаря выработке этими штаммами пенициллиназы).

У оксациллина устойчивость к пенициллиназе сочетается со стойкостью в кислой среде. По спектру противомикробного действия он аналогичен бензилпенициллину. Значительная часть связывается с белками плазмы крови (> 90%). Через гематоэнцефалический барьер препарат не проникает. Выделяется главным образом почками. Периодичность введения — каждые 4—6 ч.

К группе препаратов, устойчивых к действию пенициллиназы, относится также нафциллин, обладающий высокой антибактериальной активностью и проникающий через гематоэнцефалический барьер. Выделяется он в основном с желчью, в меньшей степени — почками. Вводят энтерально и парентерально.

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия подразделяются на следующие группы:

I. Препараты, не влияющие на синегнойную палочку

Аминопенициллины

Ампициллин Амоксициллин

---

[1] β-Лактамазы, издавна существовавшие бактериальные ферменты, являются основной защитой грамотрицательных микроорганизмов против β-лактамных антибиотиков. В процессе применения этой группы антибиотиков β-лактамазы стали чаще вырабатываться многими штаммами *Staphylococcus aureus*, что ранее наблюдалось у этих бактерий очень редко. Кроме того, продуцентами β-лактамаз стали *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*, которые раньше вообще не вырабатывали этот фермент. В процессе создания новых β-лактамных антибиотиков была отмечена модификация имеющихся β-лактамаз, «приспосабливающихся» к более эффективной инактивации новых препаратов. В настоящее время описано более 100 разновидностей β-лактамаз. Исходя из первичной структуры их часто подразделяют на 4 группы (A, B, C и D). Группы A, B и D имеют в своем составе остаток серина, а группа B представляет металло-β-лактамазы. Ингибитор β-лактамаз кислота клавулановая неодинаково влияет на разные группы ферментов. Наиболее эффективно ингибирует группу A β-лактамаз, в небольшой степени подавляет группу D. Активность β-лактамаз групп B и C не изменяет.

Таблица 29.4. Сравнительная оценка ряда пенициллинов

Препарат	Устойчивость в кислой среде желудка	Всасываемость из пищеварительного тракта, %	Устойчивость к пенициллиназе (стафилококковой β-лактамазе)	Спектр противомикробного действия	
				грамположительные микроорганизмы	грамотрицательные микроорганизмы
Бензилпенициллин	–	20–30	–	+	
Оксациллин	+	20–30	+	+	
Ампициллин	+	30–40	–	+	+
Карбенициллин	–	~ 0	–	+	+[1]
Тикарциллин	–	~ 0	–	+	+[1]
Азлоциллин	–	~ 0	–	+	+[1]

[1] Активен в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) и разных видов протея – как индолположительных (*P. vulgaris, P. morganii, P. rettgeri*), так и индолотрицательных (*P. mirabilis*).

Примечание. Плюс – наличие, минус – отсутствие определенного свойства.

II. Препараты, активные в отношении синегнойной палочки

Карбоксипенициллины

Карбенициллин Тикарциллин

Карфециллин

Уреидопенициллины

Пиперациллин Азлоциллин

Мезлоциллин

Одним из аминопенициллинов, широко применяемых в медицинской практике, является ампициллин. Он влияет не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы (сальмонеллы, шигеллы, некоторые штаммы протея, кишечную палочку, палочку Фридлендера, палочку инфлюэнцы). В отношении грамположительных бактерий он уступает по активности бензилпенициллину (как и все другие полусинтетические пенициллины), но превосходит оксациллин. Разрушается пенициллиназой и поэтому неэффективен в отношении пенициллиназообразующих стафилококков. Ампициллин кислотоустойчив. Из желудочно-кишечного тракта всасывается не полностью (биодоступность ~ 40%) и медленно. С белками плазмы крови связывается в небольшой степени (10–30%). Через гематоэнцефалический барьер проникает лучше, чем оксациллин. В основном выводится почками. Вводят ампициллин с интервалом 4–8 ч. Препарат малотоксичен и хорошо переносится больными.

Выпускается комбинированный препарат ампиокс (ампициллин с оксациллином).

Амоксициллин аналогичен по активности и спектру действия ампициллину, но абсорбируется из кишечника более полно. Вводят его только энтерально.

Перечисленные полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, активные в отношении синегнойной палочки, разрушаются пенициллиназой.

Карбенициллин (пиопен) по противомикробному спектру действия сходен с ампициллином. Отличается от него тем, что активно действует на все виды протея и синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*).

В кислой среде желудка препарат разрушается; всасывается в незначительной степени. Поэтому его вводят внутримышечно и внутривенно. Около 50% препа-

рата связывается с белками плазмы крови. Через гематоэнцефалический барьер он проникает плохо. Выделяется почками (секрецией и фильтрацией) и частично печенью. Продолжительность действия 4–6 ч.

Создан новый препарат – карбенициллин инданил натрий, обладающий кислотоустойчивостью и предназначенный для энтерального введения (при инфекциях мочевыводящих путей).

Препараты карфециллин и тикарциллин аналогичны по своим свойствам карбенициллину. Карфециллин в отличие от карбенициллина кислотоустойчив и вводится внутрь. Тикарциллин несколько активнее карбенициллина, особенно по влиянию на синегнойную палочку.

Антибактериальная активность уреидопенициллинов сходна с таковой карбоксипенициллинов. В отношении *Klebsiella* более эффективны уреидопенициллины. По влиянию на синегнойную палочку препараты можно расположить в следующий ряд (по убывающей активности): азлоциллин = пиперациллин > мезлоциллин = тикарциллин > карбенициллин.

Важной проблемой является преодоление резистентности ряда микроорганизмов к β-лактамным антибиотикам, которая обусловлена способностью определенных штаммов продуцировать β-лактамазы. Исходя из этих данных, были синтезированы специфические ингибиторы β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам), препятствующим деструкции указанной группы антибиотиков. Ингибиторы β-лактамаз входят в состав ряда комбинированных препаратов (β-лактамные антибиотики + ингибиторы β-лактамаз).

Одним из широко применяемых препаратов является аугментин (амоксициллин + клавулановая кислота). Как уже отмечалось, амоксициллин – это бактерицидный β-лактамный антибиотик широкого спектра действия. Клавулановая кислота (продуцируемая *Streptomyces clavuligerus*) также относится к β-лактамным производным. Однако антибактериальное действие выражено у нее в очень небольшой степени. Основной эффект – конкурентное необратимое ингибирование ряда β-лактамаз. На β-лактамазы, продуцируемые некоторыми *Enterobacteriaceae*, не действует.

Аугментин обладает широким антибактериальным спектром, включающим продуцирующие β-лактамазы грамположительные бактерии (стафилококки и большинство стрептококков, в том числе энтерококки) и грамотрицательные бактерии (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis, N. influenzae, Gardenella vaginalis, Bordetella pertussis, E. coli, Klebsiella pneumonia, Proteus mirabilis, Salmonella*). Высокая эффективность отмечена в отношении многих штаммов анаэробных бактерий, продуцирующих β-лактамазы.

Вводится препарат обычно энтерально 1 раз в сутки. Всасывается хорошо (74–92%). Биодоступность около 70%. Выводятся вещества и их метаболиты почками.

Применяется при инфекциях дыхательных путей, мочеполового тракта, при бактериальном поражении кожи и мягких тканей, костей, суставов, при септических состояниях.

Созданы и другие комбинированные препараты: уназин (ампициллин + сульбактам), амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота), тазоцин (пиперациллин + тазобактам) и пр.

Синтезирован «атипичный» препарат пенициллина пивмециллинам, действующий преимущественно на грамотрицательные бактерии. Является пролекарством. В организме из него образуется мециллинам. Назначают препарат внутрь, однако всасывается он плохо.

Полусинтетические пенициллины оксациллин, диклоксациллин, нафциллин являются препаратами выбора при инфицировании стафилококками, продуцирующими пенициллиназу, т.е. устойчивыми к бензилпенициллину. Оксациллин вводят внутрь и внутримышечно, нафциллин – внутрь, внутримышечно и внутривенно.

Ампициллин, обладающий широким спектром действия, представляет наибольший интерес в качестве средства для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами или смешанной флорой. Его применяют внутрь при инфекциях мочевыводящих, желчных, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, в случае гнойной хирургической инфекции. Натриевую соль ампициллина (пентрексил) вводят внутримышечно и внутривенно. Амоксициллин имеет аналогичные показания к применению. Вводят его энтерально.

Карбенициллин, карфециллин, тикарциллин, азлоциллин и другие препараты этой группы особенно показаны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой (при пиелонефрите, пневмонии, септицемии, перитоните и др.).

в) Побочное и токсическое действие пенициллинов

Токсичность пенициллинов низкая, широта терапевтического действия большая. К основным побочным эффектам относятся аллергические реакции, которые наблюдаются у значительного числа больных (1–10%)[1]. Они связаны с образованием в организме антител. Обычно аллергические реакции возникают через несколько дней после начала применения пенициллина. Однако эти сроки колеблются в широких пределах (от минут до недель). Корреляции между дозой пенициллинов, временем, необходимым для развития аллергических реакций, и степенью их выраженности не отмечено. Последняя может быть различной. В ряде случаев аллергические реакции ограничиваются кожными высыпаниями, дерматитом, лихорадкой. Более тяжелые формы сопровождаются отеком слизистых оболочек, артритом, артралгией, поражением почек, эритродермией и другими нарушениями. Тяжелой и быстро развивающейся аллергической реакцией, иногда со смертельным исходом, является анафилактический шок[2] (падает артериальное давление, возможны бронхоспазм, боли в области живота, отек мозга, потеря сознания и многие другие проявления).

Лечение аллергических реакций заключается в отмене препаратов пенициллина, а также во введении глюкокортикоидов (оказывают выраженное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие), противогистаминных средств (блокируют гистаминовые H_1-рецепторы и устраняют эффекты гистамина, играющего важную роль в развитии аллергических реакций), кальция хлорида и ряда других средств. При анафилактическом шоке внутривенно вводят адреномиметики, стимулирующие α- и β-адренорецепторы (повышают артериальное давление, устраняют бронхоспазм), адреналина гидрохлорид (является препаратом выбора) или эфедрина гидрохлорид, а также гидрокортизон, димедрол, кальция хлорид.

Кроме того, пенициллины вызывают некоторые побочные и токсические эффекты неаллергической природы. К ним относится раздражающее действие пе-

---

[1] Аллергические реакции на препараты пенициллина возникают также у применяющего их медицинского персонала и у лиц, занятых в их производстве и расфасовке.

[2] Наступает обычно в течение 20 мин после инъекции препаратов пенициллина.

нициллинов. При приеме препаратов внутрь они могут вызывать воспаление слизистой оболочки языка (глоссит), ротовой полости (стоматит), тошноту, диарею. Внутримышечное введение может сопровождаться болевыми ощущениями, развитием инфильтратов и асептического некроза мышцы, а внутривенное – флебитом и тромбофлебитом.

При использовании чрезмерно высоких доз натриевой соли бензилпенициллина (особенно эндолюмбально) возможно нейротоксическое действие (арахноидит, энцефалопатия). Это осложнение иногда возникает и при назначении препарата на фоне почечной недостаточности.

Токсическое действие пенициллинов в отдельных случаях отрицательно сказывается на деятельности сердца. В единичных наблюдениях отмечено угнетающее влияние оксациллина на ферменты печени. Прием кислотоустойчивых пенициллинов (особенно широкого спектра действия, например ампициллина) может быть причиной дисбактериоза (чаще кандидамикоза).

29.1.2. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Из гриба *Cephalosporinum acremonium* был выделен ряд антибиотиков, в том числе цефалоспорин С. Его полусинтетические производные получили название «цефалоспорины». К ним относятся цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефотаксим, цефуроксим, цефоперазон, цефепим, цефтриаксон и др. (табл. 29.5; см. рис. 29.3). Химической основой этих соединений является 7-аминоцефалоспорановая кислота.

Таблица 29.5. Цефалоспорины[1]

Путь введения	Поколение цефалоспоринов			
	I	II	III	IV
Парентеральный (внутривенно, внутримышечно)	Цефазолин Цефалотин Цефапирин Цефалоридин Цефрадин	Цефуроксим[3] Цефамандол Цефокситин Цефоницид Цефпрозил Цефметазол Цефотетан Цефоранид	Цефотаксим Цефтриаксон[4] Цефтризоксим Цефоперазон[5] Цефтазидим[6] Цефтизоксим Моксалактам	Цефепим[7] Цефпиром
Энтеральный (*per os*)	Цефалексин Цефадроксил[2] Цефрадин	Цефаклор Цефуроксим аксетил Лоракарбеф Цефпрозил	Цефиксим Цефподоксим проксетил Цефтибутен Цефетамет-пивоксил	

[1] Приведен ряд типичных препаратов. Об остальных см. в специальной литературе и справочниках.
[2] Синоним: дурацеф.
[3] Синонимы: препарат для инъекций (цефуроксим натрия) – зинацеф, препарат для энтерального введения (цефуроксим аксетил) – зиннат.
[4] Синоним: роцефин.
[5] Синоним: цефобид.
[6] Синоним: фортум.
[7] С

Химическая структура 7-аминоцефалоспорановой кислоты

H_2N S Л. Д N O $CH_2 — O — CO — CH_3$ C O OH

По строению цефалоспорины сходны с пенициллинами (см. химические структуры). Так, обе группы антибиотиков содержат β-лактамное кольцо (л). Однако имеются и существенные различия: структура пенициллинов включает тиазолидиновое кольцо, а цефалоспоринов – дигидротиазиновое (д).

Действуют цефалоспорины бактерицидно, что связано с их угнетающим влиянием на образование клеточной стенки. Аналогично пенициллину они угнетают активность фермента транспептидазы, участвующей в биосинтезе клеточной стенки бактерий.

По противомикробному спектру цефалоспорины относятся к антибиотикам широкого спектра действия. Они устойчивы к стафилококковой пенициллиназе, но многие из цефалоспоринов разрушаются β-лактамазами, продуцируемыми некоторыми грамотрицательными микроорганизмами (например, *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter aerogenes*; нередко этот тип β-лактамаз называют цефалоспориназами).

Цефалоспорины условно подразделяют на 4 поколения (табл. 29.6). Представители I поколения особенно эффективны в отношении грамположительных кокков (пневмококков, стрептококков, стафилококков). К ним чувствительны и некоторые грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis*). Они практически не действуют на синегнойную палочку, *Enterobacter, Serratia marcescens,* индолположительные протеи, бактероиды (*Bacteroides fragilis*).

Спектр действия цефалоспоринов II поколения включает таковой для препаратов I поколения и дополняется *Enterobacter*, индолположительными протеями. Ряд препаратов эффективен также в отношении *Bacteroides fragilis* и некоторых штаммов *Serratia* (цефокситин, цефметазол, цефотетан). Все препараты этой группы менее активны, чем препараты I поколения, по влиянию на грамположительные кокки. Синегнойная палочка нечувствительна к ним.

Для III поколения цефалоспоринов характерен более широкий спектр действия, особенно в отношении грамотрицательных бактерий. На грамположительные кокки они действуют в меньшей степени, чем цефалоспорины II поколения. Для цефтазидима и цефоперазона отмечено выраженное действие на *Pseudomonas aeruginosa.* Цефотаксим также действует на этот возбудитель, но в небольшой степени. Цефтизоксим и моксалактам обладают антибактериальной активностью в отношении *Bacteroides fragilis.* Эта группа цефалоспоринов действует на *Enterobacter, Serratia*, а также на штаммы *Haemophilus* и *Neisseria*, продуцирующие β-лактамазы. Важным свойством большинства цефалоспоринов III поколения (кроме цефоперазона и цефиксима) является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

У цефалоспоринов IV поколения еще более широкий противомикробный спектр, чем у препаратов III поколения. Они более эффективны в отношении грамположительных кокков. Обладают высокой активностью в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы. На бактероиды влияют незначительно.

Таблица 29.6. Спектр противомикробного действия ряда цефалоспоринов

Микроорганизмы	Поколение цефалоспоринов					
	I	II		III		IV
	цефалотин	цефокситин	цефуроксим	цефоперазон	цефтазидим	цефепим
Грамположительные кокки						
Streptococcus pyogenes	+	+	+	+	+	+
Streptococcus pneumoniae	+	+	+	+	+	+
Streptococcus viridans	+	+	+	+	+	+
Enterococcus faecalis	–	–	–	+	–	–
Staphylococcus aureus (чувствительные к метициллину)	+	+	+	+	+	+
Грамотрицательные кокки						
Neisseria gonorrhoeae	+	+	+	+	+	+
Neisseria meningitidis	–	+	+	+	+	+
Acinetobacter calcoaceticus[1]	–	–	–	–	+	±
Moraxella catarrhalis	+	+	+	+	+	+
Грамотрицательные палочки						
Escherichia coli	+	+	+	+	+	+
Salmonella typhi	+	+	+	+	+	+
Salmonella enteritidis	+	+	+	+	+	+
Shigella dysenteriae	+	+	+	+	+	+
Klebsiella pneumoniae	+	+	+	+	+	+
Enterobacter aerogenes	–	–	±	+	+	+
Serratia marcescens[2]	–	–	–	+	+	+
Proteus mirabilis (индолотрицательный)	+	+	+	+	+	+
Proteus vulgaris (индолположительный)	–	+	–	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa	–	–	–	+	+	±
Haemophilus influenzae	+	+	+	+	+	+
Bacteroides fragilis[3]	–	+	–	–	–	–
Грамположительные палочки						
Clostridium botulinum	+	+	+	+	+	+
Clostridium tetani	+	+	+	+	+	+

[1] *Acinetobacter spp.* – условно-патогенные грамотрицательные бактерии; возбудители гнойно-воспалительных заболеваний (сепсис, эндокардит, абсцессы, инфекции мочевыводящих путей и др.).
[2] *Serratia marcescens* (*Bacterium prodigiosum*) – условно-патогенные грамотрицательные бактерии; возбудители гнойно-воспалительных заболеваний (раневая инфекция, остеомиелит, инфекции дыхательных и мочевыводящих путей и др.).
[3] *Bacteroides fragilis* – неспорообразующие анаэробные грамотрицательные бактерии; возбудители гнойных послеоперационных осложнений, сепсиса, абсцессов (легких, мозга и др.).
Примечание. Плюс – чувствительны; (±) – не всегда чувствительны; минус – устойчивы.

Исходя из путей введения, цефалоспорины подразделяют на 2 группы (см. табл. 29.5):

1. Для парентерального применения

Цефалотин Цефуроксим Цефотаксим Цефепим и др.

2. Для энтерального применения

Цефалексин Цефаклор Цефиксим и др.

Большинство цефалоспоринов плохо всасываются из пищеварительного тракта. Однако часть препаратов абсорбируется достаточно хорошо, и поэтому их вводят энтерально. Биодоступность последних соответствует 50–90%. Они накапливаются в крови в бактерицидных концентрациях, что и обеспечивает необходимый фармакотерапевтический эффект.

Через гематоэнцефалический барьер препараты I и II поколения практически не проходят. Вместе с тем, как уже отмечалось, многие цефалоспорины III поколения проникают в ткани мозга.

В крови цефалоспорины частично связываются с белками плазмы (табл. 29.7). Большинство препаратов выделяются почками (путем фильтрации и секреции), отдельные препараты – преимущественно с желчью в кишечник (цефоперазон, цефтриаксон).

Время «полужизни» ($t_{1/2}$) и режим дозирования различаются для конкретных препаратов разных поколений. Для общей ориентировки см. данные, приведенные в табл. 29.7.

Таблица 29.7. Фармакокинетика ряда цефалоспоринов для энтерального введения

Поколение	Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы крови, %	Снижение концентрации вещества в плазме крови на 50% ($t_{1/2}$, ч)	Периодичность приема препаратов
I	Цефадроксил	90	20	1,1–1,5	По 1 г 1 раз в сутки или по 0,5 г через 12 ч
	Цефалексин	90	5–15	0,9–1,3	По 1 г через 6 ч
II	Цефаклор	50	20–25	0,7–0,8	По 0,25–0,5 г через 8–12 ч
	Цефуроксим аксетил	52	~ 50	1,2–1,7	
III	Цефиксим	50	65	2,6–3,4	По 0,2 г через 12 ч или по 0,4 г через 24 ч
	Цефподоксим проксетил	52	40	2,2–2,5	По 0,2–0,4 г через 12 ч

Иногда цефалоспорины комбинируют с ингибитором β-лактамаз сульбактамом. Это повышает их эффективность при лечении бактериальных инфекций. Одним из таких препаратов является сульперазон (цефоперазон + сульбактам).

Применяют цефалоспорины при заболеваниях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (например, при инфекциях мочевых путей), при инфицировании грамположительными бактериями в случае неэффективности или непереносимости пенициллинов. При катаральной пневмонии (возбудитель – палочка Фридлендера – *Klebsiella pneumoniae*) цефалоспорины являются препаратами выбора. При инфекциях, связанных с синегнойной палочкой, назначают цефтазидим и цефоперазон. Препаратом выбора при гонорее является цефтриаксон. Для лечения менингита, вызванного менингококками или пневмококками, следует использовать препараты, которые проходят через гематоэнцефалический барьер, например цефуроксим, цефалоспорины III поколения (кроме цефоперазона и цефиксима). Ряд препаратов (цефокситин, цефтизоксим) эффективен при инфицировании бактероидами (*Bacteroides fragilis*).

Химические структуры некоторых цефалоспоринов

Цефалоридин

Цефалексин

$\cdot H_2O$

Цефотаксим

Цефтриаксон

Цефпиром

Цефалоспорины у значительного процента больных вызывают аллергические реакции. Иногда отмечается перекрестная сенсибилизация с пенициллинами. Из неаллергических осложнений возможно поражение почек (наблюдается в основном при использовании цефалоридина и цефрадина). Может возникать небольшая лейкопения. Кроме того, многие препараты вызывают местное раздражающее действие (особенно цефалотин). В связи с этим при внутримышечном введении могут возникать боль, инфильтраты, а при внутривенном – флебиты. Следует также учитывать возможность суперинфекции. Энтерально применяемые препараты могут вызывать диспепсические явления. При назначении некоторых препаратов (цефоперазон и др.) иногда отмечается гипопротромбинемия.

29.1.3. ПРОЧИЕ АНТИБИОТИКИ, ИМЕЮЩИЕ В СТРУКТУРЕ β-ЛАКТАМНОЕ КОЛЬЦО

Карбапенемы

К этой группе относится имипенем – высокоактивный полусинтетический антибиотик с широким спектром действия. Он является производным тиенамицина, продуцируемого *Streptomyces cattleya*. Эффективен в отношении многих аэробных и анаэробных бактерий. Угнетает синтез клеточной стенки и благодаря этому оказывает бактерицидное действие. Устойчив к β-лактамазам, но разрушается дегидропептидазой-1 проксимальных почечных канальцев. Последним объясняется низкая концентрация препарата в моче. Для устранения этого недостатка имипенема был синтезирован ингибитор дегидропептидазы-1, получивший название циластатин. В настоящее время имипенем применяется в сочетании с циластатином. Один из таких комбинированных препаратов – тиенам (примаксин). Вводят его внутривенно с интервалом 6 ч. В желудочно-кишечном тракте имипенем не всасывается. Из побочных эффектов возможны тошнота, рвота, судороги, аллергические реакции.

К группе карбапенемов относится также антибиотик меропенем (меронем). От имипенема он отличается значительной устойчивостью к дигидропептидазе-1, и потому не требуется его сочетание с ингибиторами этого фермента. Стабилен в отношении большинства β-лактамаз. По механизму, характеру и спектру противомикробного действия аналогичен имипенему. $t_{1/2}$ ~ 1,5 ч. Около 2% связывается с белками плазмы крови. Хорошо проникает через тканевые барьеры. Метаболизируется в печени. Выводится в основном (~ 98%) почками. Применяется при тяжелых инфекциях различной локализации: пневмонии, перитоните, менингите, сепсисе. Препарат показан также в случае обострения хронического бактериального бронхита, при неосложненной инфекции мочевыводящих путей, кожи и ее придатков. Вводят внутримышечно и внутривенно через 8 или 12 ч.

Химические структуры некоторых карбапенемов и монобактамов

Имипенем

Азтреонам

Из побочных эффектов возможны аллергические реакции, раздражающее действие в месте введения, диспепсические явления, обратимые нарушения лейкопоэза, головная боль, дисбактериоз.

Монобактамы

К этой группе относится препарат азтреонам, выделенный из культуры *Chromobacterium vialaceum.* Устойчив в отношении β-лактамаз, продуцируемых рядом грамотрицательных бактерий, относящихся к группам *Klebsiella, Pseudomonas, Serratia.* На грамположительные бактерии и анаэробы он не действует. Угнетает синтез клеточной стенки и благодаря этому оказывает бактерицидный эффект. Вводят азтреонам парентерально. $t_{1/2}$ ~ 1,7 ч. Выводится почками (секрецией). Применяют при инфекциях мочевыводящего тракта, дыхательных путей, кожи и др. Из побочных эффектов отмечаются диспепсические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль, возможна суперинфекция, редко гепатотоксическое действие.

29.1.4. МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

Антибиотики этой группы в основе своей молекулы содержат макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами. Представителями макролидов являются эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин, а азалидов – азитромицин.

Эритромицин (эритран, эритроцин) продуцируется *Streptomyces erythreus.* Наиболее чувствительны к нему грамположительные кокки и патогенные спирохеты. Однако в спектр его действия входят также грамотрицательные кокки, палочки дифтерии, патогенные анаэробы, риккетсии, хламидии, микоплазмы, возбудители амебной дизентерии и др. (см. рис. 29.1). Таким образом, по влиянию на различные микроорганизмы эритромицин напоминает бензилпенициллин, но спектр его действия несколько шире.

Механизм действия эритромицина заключается в угнетении синтеза белка рибосомами бактерий. Связано это с угнетением фермента пептидтранслоказы.

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается не полностью, но в достаточной степени для того, чтобы в крови и тканях создались бактериостатические концентрации. Следует учитывать, что в кислой среде желудка эритромицин частично разрушается, поэтому вводить его следует в кислотоустойчивых капсулах или в таблетках (драже) со специальным покрытием, обеспечивающим высвобождение эритромицина только в тонкой кишке. Препарат легко проникает в различные ткани, в том числе через плаценту. В значительных концентрациях накапливается в фагоцитах (как и другие макролиды). В ткани мозга в обычных условиях не поступает. Длительность действия 4–6 ч. Выделяется с желчью и частично почками.

Применение эритромицина ограничено, так как к нему быстро развивается устойчивость микроорганизмов. Поэтому его относят к антибиотикам резерва и используют в тех случаях, когда пенициллины и другие антибиотики оказываются неэффективными. Назначают эритромицин внутрь (основание эритромицина) и местно.

Эритромицин – малотоксичный антибиотик и относительно редко вызывает побочные эффекты. Иногда возникают диспепсические нарушения, аллергические реакции, возможна суперинфекция.

Аналогичными свойствами и показаниями к применению обладает олеандомицин. Продуцентом его является *Streptomyces antibioticus*. По активности олеандомицин уступает эритромицину. Спектр и механизм противомикробного действия у них сходны. Продолжительность действия олеандомицина примерно 6 ч. Токсичность низкая. Он обладает более выраженным раздражающим эффектом, чем эритромицин. Относится к антибиотикам резерва. В медицинской практике применяют внутрь олеандомицина фосфат (олеандоцин, ромицил).

Химические структуры некоторых макролидов и азалидов

Эритромицин (основание)

• H_3PO_4

Олеандомицина фосфат

Азитромицин

Олеандомицина фосфат выпускают в сочетании с тетрациклином (олететрин) и с тетрациклина гидрохлоридом (сигмамицин, тетраолеан).

За последние годы в медицинскую практику внедрен ряд полусинтетических макролидов – кларитромицин, рокситромицин и др. По механизму действия они аналогичны эритромицину.

Кларитромицин (клацид) в 2–4 раза активнее эритромицина в отношении стафилококков и стрептококков. Эффективен при инфекциях, вызванных *Micobacterium avium intracellulare* и *Helicobacter pylori*.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в том числе после приема пищи. В ткани мозга не проходит. Частично метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Выделяется почками. Действует более продолжительно, чем эритромицин. $t_{1/2}$ для кларитромицина примерно в 3 раза больше, чем для эритромицина.

Эффективным полусинтетическим макролидом является также рокситромицин (рулид). Он обладает широким антибактериальным спектром действия. Хорошо всасывается при приеме внутрь.

Азалиды[1] химически отличаются от макролидов, однако по основным свойствам сходны с ними. Один из препаратов этой группы, азитромицин (сумамед), в 2–4 раза менее активен по влиянию на стафилококки и стрептококки, чем эритромицин, но превосходит последний по влиянию на *Haemophilus influenzae*, а также на грамотрицательные кокки. Плохо всасывается в кишечнике, особенно при наличии пищевого содержимого. Для азитромицина характерно накопление в высоких концентрациях в клетках – он может превышать концентрации в плазме крови в 10–100 раз. Действует длительно. $t_{1/2}$ = 2–4 дня (для эритромицина $t_{1/2}$ = 2–5 ч). Через гематоэнцефалический барьер не проходит. Выделяется почками в неизмененном виде.

Принимают энтерально. Из побочных эффектов иногда отмечаются тошнота, диарея, редко возникает снижение слуха. Стоимость выше, чем эритромицина.

Получен новый антибиотик из группы макролидов – джозамицин (вильпрафен). Продуцируется *Streptomyces narbonensis var. josamycetics*. Основное отличие от других макролидов – более редкое развитие к нему резистентности микроорганизмов.

Следует отметить, что макролиды и азалиды эффективны в отношении облигатных внутриклеточных микроорганизмов – хламидий, микоплазм и легионелл, которые могут быть возбудителями так называемых «атипичных» пневмоний.

29.1.5. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклины включают группу антибиотиков, структурную основу которых составляют 4 конденсированных 6-членных цикла (см. структуры). Биосинтетическим путем (ферментацией) получают следующие препараты: окситетрациклина дигидрат (террамицин, тетран, тархоцин) – продуцент *Streptomyces rimosus*, тетрациклин (десхлорбиомицин) – продуцент *Streptomyces aureofaciens*[2]. Демеклоциклин продуцируется мутантным штаммом *Streptomyces aureofaciens*. К числу

---

[1] У макролидов группы эритромицина основой структуры является 14-членное кольцо с гетероатомом кислорода. У азалидов типа азитромицина имеется 15-членное кольцо с гетероатомами азота и кислорода. Антибиотик джозамицин (вильпрафен) содержит 16-членное лактонное кольцо.

[2] Получают ферментативным путем из питательной среды с пониженным содержанием хлора.

полусинтетических тетрациклинов относятся метациклина гидрохлорид (рондомицин), доксициклина гидрохлорид (вибрамицин), миноциклин и др.

Тетрациклины обладают широким спектром действия (см. рис. 29.1). Они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков; возбудителей бациллярной дизентерии, брюшного тифа; патогенных спирохет; возбудителей особо опасных инфекций – чумы, туляремии, бруцеллеза, холеры; риккетсий; хламидий, некоторых простейших (возбудителей амебной дизентерии). На протеи, синегнойную палочку, истинные вирусы и патогенные грибы тетрациклины не действуют. По влиянию на грамположительные микроорганизмы они уступают пенициллинам. Постепенно развивается устойчивость к тетрациклинам[1].

Механизм их противомикробного действия связан с угнетением внутриклеточного синтеза белка рибосомами бактерий. Кроме того, тетрациклины связывают металлы (Mg^{2+}, Ca^{2+}), образуя с ними хелатные соединения, и ингибируют ферментные системы. Тетрациклины оказывают бактериостатическое влияние. Наиболее активны в отношении размножающихся бактерий. По активности все тетрациклины сходны.

Всасываются тетрациклины из желудка и тонкой кишки. Абсорбция неполная (особенно после приема пищи), но достаточная для того, чтобы обеспечить в организме бактериостатические концентрации. Максимальные концентрации в плазме крови при введении тетрациклинов внутрь достигаются через 2–4 ч.

Тетрациклины образуют хелатные соединения с ионами кальция, железом, алюминием, которые не абсорбируются. Поэтому всасывание тетрациклинов нарушается при содержании в пище этих ионов (например, ионов кальция в молоке и молочных продуктах) или веществ, в состав которых входят эти ионы (например, антацидные средства). В этом отношении особое место занимают доксициклин и миноциклин, которые лишь в небольшой степени образуют хелатные соединения с ионами кальция и поэтому наличие в пищеварительном тракте пищевых масс и ионов кальция не сказывается на их всасывании, которое происходит полно и быстро.

В циркулирующей крови значительная часть тетрациклинов связывается с белками плазмы (от 20 до 80%).

Наиболее продолжительно действуют демеклоциклин, доксициклин и метациклин. По длительности действия тетрациклины располагаются в следующем порядке: демеклоциклин > доксициклин > метациклин > окситетрациклин > тетрациклин.

Тетрациклины хорошо проникают через многие тканевые барьеры, в том числе через плацентарный. Определенные их количества проходят через гематоэнцефалический барьер. Однако при введении тетрациклинов внутрь бактериостатические их концентрации в ликворе обычно не накапливаются. Для этого требуется очень высокое содержание антибиотиков в крови, что легче достигается при парентеральном (особенно при внутривенном) введении препаратов (например, доксициклина гидрохлорида). Миноциклин практически не проникает в ткани мозга.

Небольшие количества тетрациклинов обнаруживаются в печени и костях в течение очень длительного времени.

---

[1] Вырабатывается перекрестная устойчивость по отношению ко всем препаратам тетрациклинового ряда.

Выделяются тетрациклины с мочой и желчью. Часть выделяющихся с желчью тетрациклинов подвергается повторному всасыванию из тонкой кишки. Доксициклин выделяется преимущественно с желчью. В экскрементах определяется до 90% препарата.

Тетрациклины имеют широкие показания к применению. Они эффективны при риккетсиозах, сыпном тифе, пневмонии, вызванной микоплазмами, при инфицировании хламидиями (пневмонии, пситтакозе, трахоме и др.), при гонорее, сифилисе, возвратном тифе, бруцеллезе, туляремии, холере, при бациллярной и амебной дизентерии, при кокковой инфекции, лептоспирозах и т.д. Тетрациклины используют при развитии устойчивости микроорганизмов к пенициллинам и стрептомицину или при сенсибилизации больного к этим антибиотикам. Назначают их чаще внутрь с интервалом 4–8 ч. Кроме того, их растворимые соли вводят парентерально (внутривенно, внутримышечно, в полости тела). Под мозговые оболочки тетрациклины не инъецируют, так как у них выражено раздражающее действие. Местно их применяют чаще всего в мазях при заболеваниях глаз (особенно при трахоме).

Тетрациклины оказывают ряд неблагоприятных эффектов. Так, они могут вызывать аллергические реакции. При этом поражаются кожные покровы, возможна легкая лихорадка и др. Аллергические реакции на тетрациклины наблюдаются значительно реже, чем на пенициллины и цефалоспорины.

Из побочных эффектов неаллергической природы прежде всего следует отметить раздражающее действие (особенно выражено у окситетрациклина). При приеме препаратов внутрь оно является одной из основных причин диспепсических явлений (тошноты, рвоты, диареи), глоссита, стоматита и других нарушений со стороны слизистой оболочки пищеварительного тракта. Вследствие раздражающего действия внутримышечные инъекции болезненны, внутривенная инфузия может приводить к тромбофлебитам.

Химические структуры некоторых тетрациклинов и левомицетина

Тетрациклин

Окситетрациклина дигидрат ($\cdot 2H_2O$)

Доксициклина гидрохлорид ($\cdot HCl$)

Метациклин

Левомицетин

Тетрациклины обладают некоторой гепатотоксичностью (главным образом окситетрациклин). С осторожностью нужно назначать тетрациклины во второй половине беременности и детям. Связано это с тем, что тетрациклины депонируются в костной ткани, в том числе в тканях зубов, и образуют хелатные соединения с солями кальция. При этом формирование скелета нарушается, происходят окрашивание и повреждение зубов.

Одним из нежелательных эффектов тетрациклинов (особенно демеклоциклина) является их способность вызывать фотосенсибилизацию[1] и связанные с ней дерматиты.

Типично для тетрациклинов влияние на обмен веществ. Они угнетают синтез белка (антианаболическое действие), увеличивают выведение из организма ионов натрия, воды, аминокислот, отдельных витаминов и ряда других соединений.

Миноциклин может вызывать вестибулярные расстройства.

Характерным осложнением при лечении тетрациклинами является суперинфекция. Будучи антибиотиками широкого спектра действия, тетрациклины подавляют сапрофитную флору пищеварительного тракта и благоприятствуют развитию кандидамикоза, суперинфекции стафилококками, протеем, синегнойной палочкой. Наибольшие опасения вызывают стафилококковые энтероколит и пневмония, которые могут протекать очень тяжело. Угнетение сапрофитной флоры является одной из причин развития у больных недостаточности витаминов группы В (сапрофиты участвуют в их синтезе), которая отягощает поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта, вызываемое раздражающим действием тетрациклинов и суперинфекцией.

Для предупреждения и лечения кандидамикоза тетрациклины сочетают с противогрибковым антибиотиком нистатином. Кроме того, целесообразно одновременно с тетрациклинами назначать витамины группы В. Для подавления суперинфекции стафилококками, протеем или синегнойной палочкой используют противомикробные средства с соответствующим спектром действия.

Изредка может развиваться псевдомембранозный колит[2], который лечат ванкомицином.

В связи с резистентностью микроорганизмов, развивающейся в отношении известных тетрациклинов, закономерны поиски новых производных этой группы. Одно из последних достижений связано с синтезом *глицилциклинов*. Перспективным соединением этого ряда является тигециклин. Относится к производным тетрациклина. Обладает высокой активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Синегнойная палочка и протеи устойчивы к действию тигециклина. Препарат используется при неэфективности многих других антимикробных средств, связанной с развитием к ним резистентности.

29.1.6. ГРУППА ЛЕВОМИЦЕТИНА

Антибиотик левомицетин (см. химическую структуру) продуцируется *Streptomyces venezuelae*. Его получают из культуральной жидкости, а также синтетическим путем.

Левомицетин (хлорамфеникол) обладает широким спектром действия, в который входят грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе

---

[1] От греч. *phos (photos)* – свет, лат. *sensibilis* – чувствительный.

[2] Одна из форм дисбактериоза, обусловленного токсинами *Clostridium difficile*.

семейство кишечных бактерий, палочки инфлюэнцы, а также риккетсии, хламидии, возбудители бруцеллеза, туляремии. К левомицетину мало или совсем нечувствительны кислотоустойчивые микобактерии, синегнойная палочка, протеи, простейшие.

Механизм противомикробного действия левомицетина связан с его влиянием на рибосомы и угнетением синтеза белка. Он также ингибирует пептидилтрансферазу. Проявляются эти влияния в основном бактериостатическим эффектом. Привыкание микроорганизмов к левомицетину развивается относительно медленно.

Из желудочно-кишечного тракта левомицетин всасывается хорошо. Максимальная концентрация в плазме создается примерно через 2 ч. Для поддержания бактериостатических концентраций в крови левомицетин назначают с интервалом 6 ч. Значительная часть антибиотика связывается с альбуминами плазмы. Левомицетин хорошо проникает в различные ткани, в том числе проходит через гематоэнцефалический барьер. В ликворе концентрация левомицетина в 2 раза меньше, чем в плазме. Основное его количество подвергается в печени химическим превращениям. Образующиеся при этом конъюгаты и около 10% неизмененного препарата выделяются почками.

В связи с серьезными неблагоприятными эффектами в отношении кроветворения (см. ниже) левомицетин, как правило, относят к антибиотикам резерва; применяется он только при неэффективности других антибиотиков (табл. 29.8). Основные показания к его назначению: брюшной тиф, пищевые токсикоинфекции (сальмонеллезы) и риккетсиозы. Иногда его используют при заболеваниях, вызванных палочкой инфлюэнцы (например, при менингите, при инфицировании мочевыводящих путей), при бруцеллезе и ряде других инфекций.

Таблица 29.8. Некоторые показания к применению ряда основных и резервных антибиотиков

Инфекции	Основные антибиотики	Резервные антибиотики
1	2	3
Стафилококковые (чувствительные к бензилпенициллину)	Бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин	Цефалоспорины Макролиды Ванкомицин Имипенем
Стафилококковые (устойчивые к бензилпенициллину)	Оксациллин Ванкомицин Амоксициллин	Цефалоспорины Макролиды
Стрептококковые	Бензилпенициллин Ампициллин Аминогликозиды	Цефалоспорины Макролиды Тетрациклины
Пневмококковые	Бензилпенициллин Ампициллин Ванкомицин	Цефалоспорины Макролиды
Энтерококковые	Ампициллин Бензилпенициллин+гентамицин	Аминогликозиды Ванкомицин
Гонорея	Амоксициллин Бензилпенициллин Ампициллин Цефтриаксон	Цефалоспорины

Продолжение табл. 29.8.

1	2	3
Менингококковые	Бензилпенициллин Ампициллин	Левомицетин Цефалоспорины
Газовая гангрена	Бензилпенициллин	Тетрациклины Левомицетин Цефалоспорины Клиндамицин
Столбняк	Бензилпенициллин	Тетрациклины Цефалоспорины Клиндамицин
Дифтерия	Макролиды Бензилпенициллин	Амоксициллин Клиндамицин
Инфекции, вызываемые протеем:		
Proteus mirabilis	{ Ампициллин Цефалоспорины	Левомицетин Гентамицин
Proteus vulgaris *Proteus rettgeri* *Proteus morganii*	{ Канамицин Гентамицин Амикацин Карбенициллин	Левомицетин Цефалоспорины Имипенем
Инфекции, вызываемые кишечной палочкой	Ампициллин Цефалоспорины III Аминогликозиды	Тикарциллин Азлоциллин Ципрофлоксацин[1]
Брюшной тиф	Ципрофлоксацин[1]	Левомицетин Ампициллин Тетрациклин
Бактериальная дизентерия	Ципрофлоксацин[1]	Ампициллин Левомицетин Тетрациклин
Бруцеллез	Тетрациклины + стрептомицин	Рифампицин Левомицетин Стрептомицин
Туляремия	Тетрациклины	Левомицетин Аминогликозиды
Инфекции, вызываемые синегнойной палочкой	Аминогликозиды Карбоксипенициллины Уреидопенициллины	Азтреонам Имипенем Цефтазидим Цефоперазон
Холера	Тетрациклины	Левомицетин Ципрофлоксацин[1]
Чума	Стрептомицин + тетрациклины	Тетрациклины Левомицетин Аминогликозиды
Риккетсиозы	Тетрациклины	Левомицетин
Сифилис	Бензилпенициллин	Макролиды Тетрациклины

[1] Синтетический антибактериальный препарат из группы фторхинолонов (см. главу 29.3).

Принимают левомицетин обычно внутрь. Растворы и линимент левомицетина используют местно[1]. Для парентерального введения выпускают левомицетина сукцинат растворимый (хлороцид С). Вводят его подкожно, внутримышечно и внутривенно.

Как уже отмечалось, левомицетин может вызывать выраженное угнетение кроветворения, сопровождающееся ретикулоцитопенией, гранулоцитопенией и в тяжелых случаях апластической анемией, которая обычно заканчивается смертельным исходом[2]. Поэтому при применении левомицетина требуется регулярный контроль картины крови. Чтобы уменьшить возможность угнетения кроветворения, антибиотик следует назначать в течение возможно более короткого периода времени. Повторные курсы лечения не рекомендуются.

В ряде случаев отмечаются аллергические реакции в виде кожных высыпаний, лихорадки и др.

Из побочных эффектов неаллергической природы наиболее часто возникает раздражение слизистых оболочек (тошнота, диарея), в том числе аноректальный синдром (с соответствующей локализацией раздражения). Поражаются также кожные покровы (сыпь, дерматит). Иногда отмечаются психомоторные нарушения, угнетающее влияние на миокард.

Тяжелая интоксикация с сердечно-сосудистым коллапсом нередко возникает у новорожденных и на 1-м месяце жизни. Связано это с медленным выведением антибиотика почками и недостаточностью ферментов печени у детей в этот период.

При применении левомицетина может развиться суперинфекция (например, кандидамикоз, инфекция стафилококками, протеем).

29.1.7. ГРУППА АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Основными представителями этой группы антибиотиков являются стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин, амикацин, тобрамицин, сизомицин, мономицин и др. (см. также главу 29.5).

Механизм действия аминогликозидов связывают с непосредственным их влиянием на рибосомы и угнетением синтеза белка. Для аминогликозидов характерен бактерицидный эффект.

Стрептомицин является антибиотиком, продуцируемым *Actinomyces globisporus streptomycini*. В медицинской практике применяется стрептомицина сульфат (см. химическую структуру). Активность стрептомицина определяется в единицах действия (ЕД) и в весовых единицах. 1 ЕД стрептомицина основания соответствует 1 мкг.

Стрептомицин имеет широкий спектр противомикробного действия. Наиболее важно его угнетающее влияние на микобактерии туберкулеза, возбудители туляремии, чумы. Кроме того, он губительно действует на патогенные кокки, некоторые штаммы протея, синегнойную палочку, бруцеллы и другие грамотрица-

---

[1] Местно используют также синтомицин — синтетический рацемат левомицетина. Левомицетин является левовращающим изомером. Синтомицин состоит из левомицетина и правовращающего изомера. Последний противомикробной активностью не обладает.

[2] Считают, что причиной тяжелых нарушений кроветворения, вызываемых левомицетином, является сенсибилизация или идиосинкразия (связана с генетически обусловленной энзимопатией). Вместе с тем левомицетин оказывает и прямое токсическое действие на костный мозг, зависящее от дозы вещества.

тельные и грамположительные бактерии. К стрептомицину нечувствительны анаэробы, спирохеты, риккетсии, вирусы, патогенные грибы, простейшие.

К этому антибиотику относительно быстро развивается привыкание. В ряде случаев наблюдается образование стрептомицинозависимых штаммов, для роста и размножения которых необходим стрептомицин.

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается плохо. При внутримышечном введении через 1–2 ч стрептомицин накапливается в плазме крови в максимальных концентрациях. Распределяется он в основном экстрацеллюлярно. Проникает в полости брюшины и плевры, при беременности – в ткани плода. Через гематоэнцефалический барьер, как правило, не проходит; при менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера для стрептомицина увеличивается. Снижение концентрации стрептомицина в плазме крови на 50% происходит через 2–4 ч.

Выводится стрептомицин большей частью почками (путем фильтрации) в неизмененном виде. Незначительная часть выделяется с желчью в кишечник.

Применяют стрептомицина сульфат главным образом при лечении туберкулеза[1]. Кроме того, его используют при лечении туляремии, чумы, бруцеллеза, инфекций мочевыводящих путей, органов дыхания, а также при других заболеваниях. Вводят препарат чаще внутримышечно (1–2 раза в сутки), а также в полости тела. С целью воздействия на кишечную флору стрептомицина сульфат назначают внутрь. Для инъекции под оболочки мозга при менингите используют только стрептомицин-хлоркальциевый комплекс (двойная соль стрептомицина гидрохлорида и кальция хлорида). Последний оказывает меньшее раздражающее действие, чем другие препараты стрептомицина. Однако токсичность стрептомицин-хлоркальциевого комплекса значительная, поэтому применяют его лишь в случае крайней необходимости.

Отрицательные эффекты стрептомицина включают неаллергические и аллергические влияния. Наиболее серьезным является ототоксическое его действие. Чаще всего поражается вестибулярная ветвь VIII пары черепных нервов, реже – слуховая ветвь. По мнению ряда авторов, назначение кальция пантотената уменьшает возможность возникновения указанных побочных эффектов. Обладает нефротоксичностью. Стрептомицин оказывает угнетающее влияние на нервно-мышечные синапсы, что может быть причиной угнетения дыхания. Кроме того, он обладает нефротоксичностью, а также раздражающим эффектом, в связи с чем инъекции его болезненны.

При назначении препаратов стрептомицина отмечаются и аллергические реакции (лихорадка, кожные поражения, эозинофилия, редко анафилактический шок и др.). На фоне действия стрептомицина возможно развитие суперинфекции.

Неомицин представляет собой смесь антибиотиков неомицинов А, В и С, продуцируемых *Actinomyces fradiae*. Выпускается в виде препарата неомицина сульфата. Обладает широким спектром действия. К нему чувствительны как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. На анаэробы, спирохеты, патогенные грибы и вирусы влияния не оказывает. Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается относительно медленно.

При приеме внутрь препарат всасывается плохо, поэтому его действие при таком пути введения ограничивается в основном пищеварительным трактом. Неомицин используют для лечения энтерита, вызванного чувствительными к нему

---

[1] Как правило, в сочетании с другими противотуберкулезными средствами (см. главу 29.5).

Химические структуры некоторых антибиотиков группы аминогликозидов

Стрептомицина сульфат

Неомицин B

Гентамицин C_1: $R = R' = CH_3$

Гентамицин C_{1a}: $R = R' = H$

Гентамицин C_2: $R = CH_3$; $R' = H$

Канамицин A: $R^1 = NH_2$; $R^2 = OH$

Канамицин B: $R^1 = R^2 = NH_2$

микроорганизмами. Рационально его применение при резистентности соответствующих возбудителей к другим антибиотикам. Неомицин может быть полезен при подготовке больных к операции на пищеварительном тракте (с целью частичной «стерилизации» кишечника). Положительным качеством является его высокая активность в отношении кишечной палочки, некоторых штаммов протея и синегнойной палочки. Из побочных эффектов возможны диспепсические нарушения, аллергические реакции, кандидамикоз.

Нередко неомицин применяют местно. Его назначают при лечении инфицированных ран, ряда кожных заболеваний (пиодермии и др.), заболеваний глаз (например, конъюнктивита) и т.д. С неповрежденной кожной поверхности и слизистых оболочек всасывается незначительно. Наружно неомицин в ряде случаев используют совместно с глюкокортикоидами (например, с синафланом или флу-

метазона пивалатом)[1]. При этом противомикробный эффект сочетается с противовоспалительным.

Парентерально неомицин не используют в связи с его высокой токсичностью в отношении почек (появляется белок в моче) и слухового нерва (возникают шум в ушах и снижение слуха вплоть до полной глухоты). Кроме того, неомицин обладает курареподобной активностью (может вызывать угнетение и остановку дыхания).

Препарат противопоказан при заболеваниях почек и слухового нерва.

Гентамицин продуцируется *Micromonospora purpurea* и *M. echinospora*. Выпускается в виде гентамицина сульфата (гарамицин).

Обладает широким спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии. Наибольший практический интерес представляет его активность в отношении синегнойной палочки, протея, кишечной палочки, а также стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину. Устойчивость к гентамицину развивается медленно.

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается недостаточно полно, поэтому для системного действия его назначают внутримышечно. Максимальные количества гентамицина в плазме крови при этом пути введения накапливаются через 60 мин. Противомикробные концентрации сохраняются в организме в течение 8–12 ч. Через гематоэнцефалический барьер в обычных условиях гентамицин почти не проникает. При менингите в ликворе обнаруживаются небольшие его концентрации. Выделяется почками преимущественно в неизмененном виде.

Применяют гентамицин главным образом для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями. Особенно ценен препарат при инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрите, цистите), сепсисе, раневой инфекции, ожогах. Пути введения: внутримышечно или наружно.

Гентамицин менее токсичен, чем неомицин. Однако основные неблагоприятные эффекты, типичные для аминогликозидов, наблюдаются и при использовании гентамицина. Одним из них является ототоксическое действие. В основном гентамицин поражает вестибулярную ветвь VIII пары черепных нервов. Слух страдает реже. Нефротоксичность также выражена в меньшей степени, чем у неомицина. Обладает курареподобными свойствами.

Группу аминогликозидов представляет также тобрамицин (бруламицин). Продуцируется *Str. tenebrarius*. Обладает широким спектром действия. Высокоактивен в отношении синегнойной палочки. Эффективные противомикробные концентрации после однократного введения сохраняются в течение 6–8 ч. Вводят препарат внутримышечно и внутривенно. Выделяется он преимущественно почками. Показания к применению аналогичны таковым для гентамицина и определяются спектром противомикробного действия. Обладает нефро- и ототоксичностью, но менее выраженной, чем у гентамицина.

К аминогликозидам относится также антибиотик сизомицин. Продуцируется *Micromonospora inyoensis*. Обладает широким спектром противомикробного действия, подобным таковому гентамицина. Активнее последнего в отношении разных видов протея, синегнойной палочки, клебсиелл, энтеробактера.

Устойчивость к сизомицину развивается медленно. Возникает также перекрестная устойчивость ко всем аминогликозидам.

---

[1] Выпущены специальные мази «Локакортен-Н», «Синалар-Н» (Н обозначает наличие неомицина).

Из пищеварительного тракта препарат всасывается плохо, поэтому его вводят внутримышечно и внутривенно. Около 25% связывается с белками плазмы крови. Периодичность введения в клинических условиях 8 ч.

Показания к применению и побочные эффекты аналогичны таковым для гентамицина.

К числу наиболее эффективных аминогликозидов относится амикацин (амикин)[1]. Он является производным канамицина. Из всех аминогликозидов обладает наиболее широким спектром противомикробного действия, включающим аэробные грамотрицательные бактерии (в том числе синегнойную палочку, протей, клебсиеллы, кишечную палочку и др.) и микобактерии туберкулеза. На большинство грамположительных анаэробных бактерий не влияет. Устойчив к действию многих бактериальных ферментов, инактивирующих аминогликозиды. Обладает ототоксичностью и нефротоксичностью. Вводят амикацин внутримышечно и внутривенно.

29.1.8. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПОЛИПЕПТИДЫ (ПОЛИМИКСИНЫ И ДР.)

Полимиксины в химическом отношении представляют собой группу циклических полипептидов. В нашей стране используется полимиксин М (в виде сульфата), продуцируемый *Bac. polymyxa Ross*[2].

У полимиксина М сульфата противомикробное действие выражено преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий: синегнойной палочки, семейства кишечных бактерий (кишечной палочки, шигелл, сальмонелл), а также капсульных бактерий, пастерелл и бруцелл, палочек инфлюэнцы. К полимиксину М устойчивы патогенные кокки, протей, патогенные анаэробы, кислотоустойчивые микобактерии, палочка дифтерии и некоторые другие возбудители.

Механизм противомикробного действия связан с повреждающим влиянием полимиксина М на цитоплазматическую мембрану. Нарушая ее проницаемость, полимиксин М способствует выведению многих компонентов цитоплазмы в окружающую среду. Происходит лизис микроорганизмов. Бактерицидный эффект наблюдается как в состоянии покоя, так и в процессе роста и размножения бактерий. Действует полимиксин М только на внеклеточно расположенные микроорганизмы.

Устойчивость к полимиксину М развивается медленно, что является несомненным достоинством препарата.

Назначают полимиксина М сульфат внутрь (в кишечнике накапливаются высокие концентрации препарата; из желудочно-кишечного тракта он всасывается плохо) и местно. Парентерально его не применяют, так как при таком пути введения он вызывает тяжелые нейро- и нефротоксические нарушения. Энтерально препарат используют при энтероколите, вызванном синегнойной палочкой, кишечной палочкой, шигеллами, а также для санации кишечника перед операциями. Местно полимиксина М сульфат эффективен при лечении гнойных процессов, вызванных чувствительными к нему возбудителями (главным образом грамотрицательными микроорганизмами, включая синегнойную палочку).

---

[1] Иногда аминогликозиды подразделяют на 3 группы:
I поколение – стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин;
II поколение – гентамицин;
III поколение – тобрамицин, амикацин, сизомицин, нетилмицин.

[2] В ряде других стран наибольшее распространение получили полимиксин В и полимиксин Е (колистин).

Побочные эффекты при энтеральном и местном применении полимиксина М сульфата возникают редко. При приеме внутрь возможны диспепсические явления, связанные с некоторым раздражающим действием препарата. Иногда возникает суперинфекция. Аллергических реакций практически не наблюдается.

Противопоказанием к назначению полимиксина М сульфата являются заболевания почек.

Учитывая выраженную нефротоксичность этого антибиотика, даже в случае применения его внутрь или местно необходимо систематически контролировать функцию почек.

Новый антибиотик даптомицин химически напоминает полимиксин. Относится к циклическим липопептидам. Является полусинтетическим антибиотиком, получаемым из продуктов ферментации *Streptomyces roseosporus*. Связывается с цитоплазматической мембраной бактерий, вызывая их гибель. Обладает бактерицидным действием на грамотрицательные и грамположительные бактерии. На анаэробные бактерии оказывает незначительное влияние.

Из побочных эффектов возможны тошнота, рвота, мышечные боли, миопатия и др. Вводят внутривенно. Применяется при неэффективности других антимикробных средств.

29.1.9. ЛИНКОЗАМИДЫ

К этой группе относится клиндамицин. Он является ингибитором синтеза белка бактерий и обычно действует бактериостатически. Активен главным образом в отношении анаэробов (*Bacteroides fragilis* и др.), стрептококков и стафилококков. Хорошо всасывается из кишечника. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. Метаболизируются в печени. Выделяется почками и с желчью.

Применяется при инфекциях, вызванных бактероидами, особенно при поражении *Bacteroides fragilis* брюшной полости.

Наиболее опасный побочный эффект – псевдомембранозный колит (развиваются диарея со слизистыми и кровянистыми выделениями, боли в области живота, лихорадка). Это одно из проявлений дисбактериоза, связанного с действием токсина *Clostridium difficile*, которые могут находиться в кишечнике. Лечат это осложнение ванкомицином и метронидазолом. Редко отмечаются аллергические реакции, поражение печени, лейкопения.

29.1.10. ГЛИКОПЕПТИДЫ

Основным препаратом этой группы является ванкомицин, являющийся сложным гликопептидом. Он продуцируется актиномицетами *Streptomyces orientalis*. Нарушает синтез клеточной стенки бактерий и действует бактерицидно[1]. Обладает высокой активностью в отношении грамположительных кокков, включая стафилококки, устойчивые к метициллину, и штаммы, продуцирующие β-лактамазы; действует на клостридии, в том числе на *Clostridium difficile*, а также на коринебактерии. Из пищеварительного тракта всасывается плохо. Если требуется системное действие, препарат вводят внутривенно. Он проходит через гематоэнцефалический барьер, особенно при менингите.

---

[1] Кроме того, имеются данные, что ванкомицин влияет на проницаемость цитоплазматической мембраны и синтез РНК.

Применяют ванкомицин при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к пенициллину, при энтероколитах, в том числе при псевдомембранозном колите.

Препарат токсичен, что ограничивает его применение. Он обладает ототоксичностью и нефротоксичностью, может вызывать флебиты. Редко возникают аллергические реакции, нейтропения, тромбоцитопения.

К этой же группе относится антибиотик тейкопланин. Аналогичен по свойствам ванкомицину. Действует длительно. Вводят один раз в сутки внутримышечно или внутривенно.

29.1.11. ФУЗИДИЕВАЯ КИСЛОТА

Это антибиотик с узким спектром действия. Применяется в виде натриевой соли. В основном влияет на грамположительные бактерии. Угнетает синтез белка бактерий. Действует бактериостатически. Хорошо всасывается при энтеральном введении. В значительных количествах накапливается в костной ткани. Метаболизируется в печени. Выделяется с желчью. Применяется при стафилококковых инфекциях, устойчивых к действию пенициллина, особенно при остеомиелите. Побочные эффекты: диспепсические явления, кожная сыпь, желтуха.

29.1.12. АНТИБИОТИКИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Для местного воздействия предложен антибиотик фюзафюнжин (биопарокс), обладающий противомикробным и противовоспалительным эффектами. Продуцируется специальным штаммом грибов *Fusarium lateritium WR.* По химическому строению относится к пептидам. Выпускают препарат в виде аэрозоли для ингаляций. Он эффективен в отношении многих кокков, некоторых анаэробов, микоплазм, грибов рода *Candida.* Рекомендован для применения при инфекциях носоглотки и дыхательных путей. Из побочных эффектов иногда отмечается раздражающее действие.

Для местного применения предложен также антибиотик мупироцин (бактробан). Продуцируется он *Pseudomonas fluorescens.* Ингибирует синтез белка. В низких концентрациях оказывает бактериостатическое, а в высоких – бактерицидное действие. В незначительной степени всасывается с неповрежденной кожи (0,25–0,3%). Применяется накожно или интраназально в виде мази при поражении кожи и слизистой оболочки носовых ходов стафилококками (в том числе устойчивыми к метициллину) и β-гемолитическими стрептококками.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Бензилпенициллина натриевая соль – *Benzylpenicillinum-natrium*	Внутримышечно 250 000–500 000 ЕД; внутривенно медленно 1 000 000–2 000 000 ЕД, капельно 2 000 000–5 000 000 ЕД; эндолюмбально 5000–10 000 ЕД; ингаляционно 100 000–300 000 ЕД; в виде глазных капель, а также капель в нос и в ухо раство-	Флаконы по 250 000; 500 000 и 1 000 000 ЕД

Продолжение табл.

1	2	3
	ры, содержащие в 1 мл 10 000–100 000 ЕД; в полости растворы, содержащие в 1 мл 20 000 ЕД	
Бензилпенициллина калиевая соль – *Benzylpenicillinum-kalium*	Внутримышечно 250 000–500 000 ЕД; местно в растворах, содержащих в 1 мл 10 000–100 000 ЕД	Флаконы по 250 000; 500 000 и 1 000 000 ЕД
Бензилпенициллина новокаиновая соль – *Benzylpenicillinum-novocainum*	Внутримышечно 300 000 ЕД	Флаконы по 300 000; 600 000 и 1 200 000 ЕД
Бициллин-1 – *Bicillinum-1*	Внутримышечно 300 000–600 000 ЕД 1 раз в неделю или 1 200 000–2 400 000 ЕД 1 раз в 2 нед	Флаконы по 300 000; 600 000; 1 200 000 и 2 400 000 ЕД
Бициллин-5 – *Bicillinum-5*	Внутримышечно 1 500 000 ЕД 1 раз в 4 нед	Флаконы по 1 500 000 ЕД
Феноксиметилпенициллин – *Phenoxymethylpenicillinum*	Внутрь 0,25 г	Таблетки по 0,1 и 0,25 г; драже по 0,1 г
Оксациллина натриевая соль – *Oxacillinum-natrium*	Внутрь, внутримышечно и внутривенно 0,25–0,5 г	Таблетки по 0,25 и 0,5 г; капсулы по 0,25 г; флаконы по 0,25 и 0,5 г
Ампициллин – *Ampicillinum*	Внутрь 0,5 г	Таблетки и капсулы по 0,25 г
Карбенициллина динатриевая соль – *Carbenicillinum-dinatricum*	Внутримышечно 1–1,5 г; внутривенно 4–5 г	Флаконы по 1 г
Азлоциллин – *Azlocillin*	Внутримышечно и внутривенно по 5 г	Флаконы, содержащие порошок для внутримышечного введения, по 0,5; 1 и 2 г; для внутривенного введения по 4; 5 и 10 г
Цефалотина натриевая соль – *Cefalotinum-natrium*	Внутримышечно и внутривенно 4–5 г	Флаконы по 1 г
Цефалексин – *Cefalexinum*	Внутрь 0,25–0,5 г	Капсулы по 0,25 г; таблетки по 0,5 г
Цефаклор – *Cefaclor*	Внутрь по 0,25 г	Капсулы по 0,25 и 0,5 г
Цефотаксим – *Cefotaxim*	Внутримышечно и внутривенно по 0,5–1 г	Флаконы по 0,5; 1 и 2 г
Цефокситин – *Cefoxitin*	Внутривенно и внутримышечно по 1–2 г	Лиофилизированный порошок во флаконах по 1 и 2 г
Эритромицин – *Erythromycinum*	Внутрь 0,1–0,25 г; наружно в полость конъюнктивы 1% мазь	Таблетки по 0,1 и 0,25 г; мазь, содержащая 0,01 г препарата в 1 г

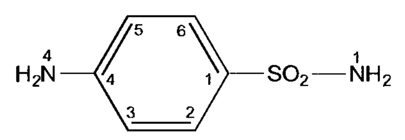
Продолжение табл.

1	2	3
Олеандомицин – *Oleandomycinum*	Внутрь 0,25 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,125 г
Рокситромицин – *Roxithromycin*	Внутрь 0,15 г	Таблетки по 0,15 г
Азитромицин – *Azithromycin*	Внутрь 0,25–0,5 г	Капсулы по 0,125 и 0,25 г; таблетки по 0,5 г
Имипенем – *Imipenem*	Внутривенно 2 г	
Азтреонам – *Aztreonam*	Внутривенно и внутримышечно по 0,5–1 и 2 г	Флаконы по 0,5 и 1 г
Тетрациклин – *Tetracyclinum*	Внутрь 0,2–0,25 г; в полость конъюнктивы 1% мазь	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05; 0,1 и 0,25 г; глазная мазь, содержащая 0,01 г препарата в 1 г
Метациклина гидрохлорид – *Methacyclini hydrochloridum*	Внутрь 0,3 г	Капсулы по 0,15 и 0,3 г
Левомицетин – *Laevomycetinum*	Внутрь 0,25–0,5 г; наружно 1–10% линимент; в полость конъюнктивы 0,25% раствор и 1% линимент	Таблетки по 0,25 и 0,5 г; двухслойные таблетки продленного действия по 0.65 г; капсулы по 0,1; 0,25 и 0,5 г; 0,25% раствор во флаконах по 10 мл (глазные капли)
Синтомицин – *Synthomycinum*	Наружно 1–10% линимент; интравагинально 0,25 г	1–5% и 10% линимент; суппозитории вагинальные по 0,25 г
Стрептомицина сульфат – *Streptomycini sulfas*	Внутримыщечно 0,5 г	Флаконы по 0,25; 0,5 и 1 г
Неомицина сульфат – *Neomycini sulfas*	Внутрь 0,1–0,2 г; наружно 0,5% раствор; 0,5% и 2% мазь	Таблетки по 0,1 и 0,25 г; флаконы по 0,5 г; 0,5% и 2% мазь (в тубах по 15 и 30 г)
Амикацина сульфат – *Amicacini sulfas*	Внутримышечно и внутривенно 0,5 г	Флаконы по 0,1; 0,25 и 0,5 г
Гентамицина сульфат – *Gentamycini sulfas*	Внутримышечно и внутривенно 0,0004 г/кг; накожно мазь или крем 0,1%; в глаз 0,3% раствор	Порошок по 0,08 г во флаконах; в ампулах 4% раствор по 1–2 мл; 0,1% мазь в тубах по 10 и 15 г; 0,3% раствор (глазные капли)
Полимиксина М сульфат – *Polymyxini M sulfas*	Внутрь 500 000 ЕД; наружно линимент, содержащий 10 000 ЕД в 1 г; раствор, содержащий 10 000–20 000 ЕД в 1 мл	Флаконы по 500 000 и 1 000 000 ЕД; таблетки по 500 000 ЕД; линимент в тубах по 30 г, содержащий 10 000 ЕД полимиксина в 1 г

29.2. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сульфаниламиды были первыми химиотерапевтическими антибактериальными средствами широкого спектра действия, которые нашли применение в практической медицине. Химически они являются производными сульфаниламида (амида сульфаниловой кислоты).

Химическая структура сульфаниламида



Создание наиболее эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных сульфаниламидов основано на замещении атома водорода в амидной группе (у N^1). Наличие свободной аминогруппы ($-N^4H_2$) в пара-положении обязательно для противомикробного действия. В связи с этим к замещению атомов водорода у N^4 прибегают крайне редко; это допускается только в том случае, если в организме радикал отщепляется и аминогруппа высвобождается (например, у фталазола). Введение дополнительных радикалов в бензольный цикл снижает активность соединений.

Сульфаниламиды могут быть представлены следующими группами.

I. Препараты, применяемые для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

А. Средней продолжительности действия (4–6 ч)

Сульфадимезин Этазол
Сульфазин Уросульфан

Б. Длительного действия (12–24 ч)

Сульфапиридазин
Сульфадиметоксин

В. Сверхдлительного действия (>7 дней)

Сульфален

II. Препараты, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

Фталазол

III. Препараты для местного применения

Сульфацил-натрий
Сульфазина серебряная соль

Спектр действия сульфаниламидов довольно широк. Он включает в основном следующие возбудители инфекций:

а) бактерии – патогенные кокки (грамположительные и грамотрицательные), кишечная палочка, возбудители дизентерии (шигеллы), холерный вибрион, возбудители

Г. ДОМАГК (1895–1964).
В 1935 г. открыл антибактериальные свойства пронтозила (красный стрептоцид) и внедрил его в медицинскую практику. Это был первый препарат из группы сульфаниламидных средств.

газовой гангрены (клостридии), возбудители сибирской язвы, дифтерии, катаральной пневмонии, инфлюэнцы;

б) хламидии – возбудители трахомы, орнитоза, паховой лимфогранулемы;

в) актиномицеты;

г) простейшие – возбудитель токсоплазмоза, плазмодии малярии.

Особенно активны сульфаниламиды в отношении пневмококков, менингококков, гонококков, некоторых типов гемолитических стрептококков, а также возбудителей бактериальной дизентерии.

Механизм противомикробного действия сульфаниламидов связан с их конкурентным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой. Последняя включается в структуру дигидрофолиевой кислоты, которую синтезируют многие микроорганизмы. В тканях человека этого не происходит, так как эти ткани утилизируют уже готовую дигидрофолиевую кислоту, чем, по-видимому, и объясняется избирательность противомикробного действия сульфаниламидов. Благодаря химическому сходству с пара-аминобензойной кислотой сульфаниламиды препятствуют ее включению в дигидрофолиевую кислоту. Кроме того, они конкурентно угнетают дигидроптероатсинтетазу. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований (схема 29.1). В результате угнетается синтез нуклеиновых кислот, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляются (бактериостатический эффект). При длительном применении сульфаниламидов к ним постепенно развивается устойчивость микроорганизмов. Высказывается предположение, что это может быть связано с повышением интенсивности синтеза микроорганизмами дигидрофолиевой кислоты. Следует учитывать, что устойчивость возникает ко всем сульфаниламидам (т.е. развивается перекрестная устойчивость).

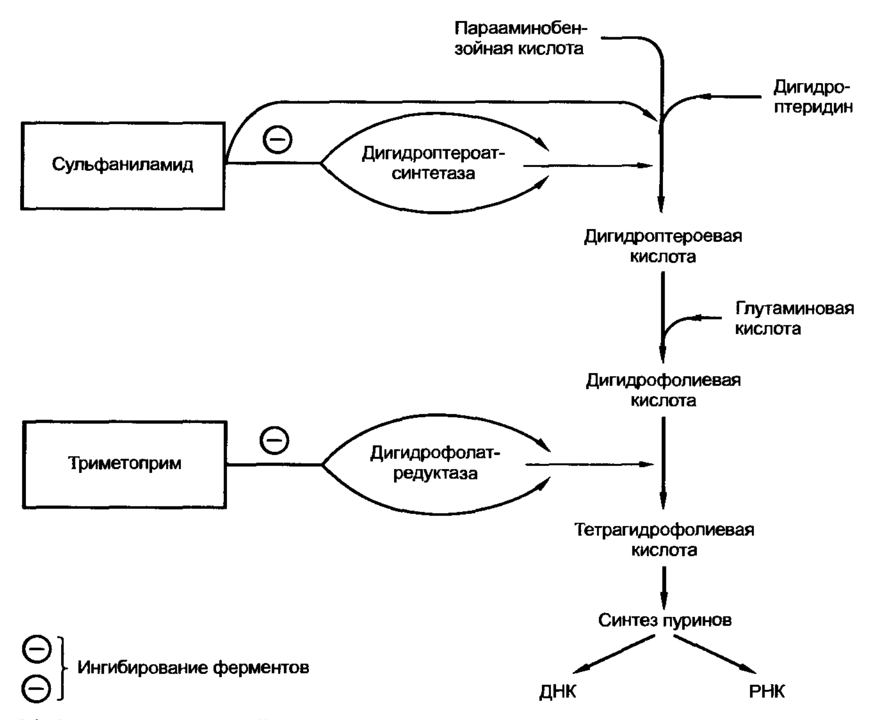


Схема 29.1. Локализация действия сульфаниламидов и триметоприма.

29.2.1. СУЛЬФАНИЛАМИДЫ ДЛЯ РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Препараты этой группы быстро и полно всасываются из желудочно-кишечного тракта. Сульфаниламиды частично связываются с альбуминами плазмы. Распределяются по всем тканям, в том числе проходят через гематоэнцефалический барьер, плаценту, накапливаются в серозных полостях тела. Основной путь превращения сульфаниламидов в организме – ацетилирование (по N^4), которое происходит в печени. Образующиеся при этом соединения лишены антибактериальной активности. Некоторые ацетилированные производные хуже растворяются, чем исходные сульфаниламиды, и могут быть причиной образования в моче кристаллов (кристаллурии). Степень ацетилирования разных препаратов неодинакова. Меньше всего ацетилируются уросульфан, сульфацил-натрий, этазол. Выделяются сульфаниламиды и их метаболиты главным образом почками путем фильтрации. Часть сульфаниламидов подвергается реабсорбции. Небольшие количества веществ выводятся кишечником, потовыми и слюнными железами.

Химическая структура дигидрофолиевой кислоты

$H_2N-C_6H_4-SO_2-N(R)H$

Общая структура сульфаниламидов

$H_2N-C_6H_4-COOH$

Пара-аминобензойная кислота

H_2N, N, N, N, N, OH — $CH_2-HN-C_6H_4-CO-HN-CH(COOH)-CH_2-CH_2-COOH$

Дигидроптеридинил | Пара-аминобензоил | Глутаминовая кислота

Дигидрофолиевая кислота

Сульфаниламиды, предназначенные для резорбтивного действия, различаются преимущественно по длительности антибактериального эффекта. *Препараты средней продолжительности действия* хорошо всасываются и относительно быстро выделяются. При их энтеральном введении максимальные концентрации в плазме создаются через 2–3 ч. Для поддержания бактериостатических концентраций их назначают через 4–6 ч.

Из сульфаниламидов средней продолжительности действия наиболее часто используют сульфадимезин (сульфаметазин), этазол (сульфаэтилтиадиазол), сульфазин (сульфадиазин), уросульфан (сульфакарбамид). К этой же группе относится стрептоцид (стрептоцид белый, сульфаниламид). Однако в настоящее время стрептоцид практически не применяют, так как он менее активен и чаще, чем другие сульфаниламиды, вызывает побочные эффекты.

К *препаратам длительного действия* относятся сульфапиридазин (сульфаметоксипиридазин, спофадазин) и сульфадиметоксин (мадрибон, мадроксин). Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, но медленно выводятся. Максимальные концентрации их в плазме крови определяются через 3–6 ч.

Длительное сохранение в организме бактериостатических концентраций препаратов, по-видимому, зависит от их эффективной реабсорбции в почках. Может иметь значение и выраженная степень связывания с белками плазмы крови (например, для сульфапиридазина она соответствует примерно 85%).

Таким образом, при использовании препаратов длительного действия в организме создаются стабильные концентрации вещества. Это является несомненным преимуществом препаратов при антибактериальной терапии. Однако если возникают побочные явления, продолжительный эффект играет отрицательную роль, так как при вынужденной отмене вещества должно пройти несколько дней, прежде чем закончится его действие.

Химические структуры некоторых сульфаниламидов

Сульфадимезин

Этазол

Уросульфан

Сульфацил-натрий

Сульфапиридазин

Сульфадиметоксин

Фталазол

Следует учитывать также, что концентрация сулфапиридазина и сульфадиметоксина в спинномозговой жидкости невелика (5–10% от концентрации в плазме крови). Этим они отличаются от сульфаниламидов средней продолжительности действия, которые накапливаются в ликворе в довольно больших количествах (50–80% от концентрации в плазме).

Назначают сульфапиридазин и сульфадиметоксин 1–2 раза в сутки.

Препаратом сверхдлительного действия является сульфален (келфизин, сульфаметоксипиразин), который в бактериостатических концентрациях задерживается в организме до 1 нед.

По противомикробной активности сульфаниламиды значительно уступают антибиотикам, поэтому сфера их применения довольно ограничена. Их назначают главным образом при непереносимости антибиотиков или развитии привыкания к ним. Нередко сульфаниламиды комибинируют с некоторыми антибиотиками.

Сульфаниламиды для резорбтивного действия[1] применяют при кокковых инфекциях, особенно при менингококковом менингите, заболеваниях органов дыхания, при инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей и др.

Для лечения инфекций мочевых путей (при пиелонефрите, пиелите, цистите) особенно показан уросульфан, который быстро выделяется почками, преимущественно в неизмененном виде (т.е. в активной форме), при этом в моче создаются высокие его концентрации. Отрицательного влияния на функцию почек уросульфан практически не оказывает.

Препараты длительного действия наиболее целесообразно использовать при хронических инфекциях и для профилактики инфекций (например, в послеоперационном периоде).

При резорбтивном действии сульфаниламиды вызывают много побочных эффектов. При их применении могут наблюдаться диспепсические явления (тошнота, рвота), головная боль, слабость, нарушения со стороны ЦНС, поражения системы крови (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, метгемоглобинообразование). Возможна кристаллурия. Вероятность выпадения кристаллов в почках можно уменьшить путем введения больших объемов жидкостей, особенно щелочных (так как кислая среда благоприятствует выпадению в осадок сульфаниламидов и их ацетилированных производных).

Аллергические реакции относительно редки, но тем не менее они иногда возникают и выраженность их может быть различной. Наблюдаются кожная сыпь, лихорадка, иногда гепатит, агранулоцитоз, апластическая анемия. Наличие в анамнезе аллергических реакций на сульфаниламиды является противопоказанием к их повторному применению.

29.2.2. СУЛЬФАНИЛАМИДЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ПРОСВЕТЕ КИШЕЧНИКА

Основным отличием этих препаратов является их плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта, поэтому в просвете кишечника создаются высокие их концентрации. Наиболее часто используют фталазол (фталилсульфатиазол, талисульфазол). Из кишечника препарат всасывается в незначительной степени. В моче обнаруживается лишь 5% от введенного вещества. Противомикробное действие фталазола развивается после отщепления фталевой кислоты (от N^4) и высвобождения аминогруппы. В итоге действует выделяющийся при этом норсульфазол.

Применяют фталазол при лечении кишечных инфекций — бациллярной дизентерии, энтероколита, колита, для профилактики кишечной инфекции в послеоперационном периоде. Учитывая, что микроорганизмы при этих заболеваниях локализуются не только в просвете, но и в стенке кишечника, фталазол целесообразно сочетать с хорошо всасывающимися сульфаниламидами (сульфадимезином, этазолом и др.). Часто фталазол комбинируют с антибиотиками (например, с тетрациклинами). Принимают его через каждые 4–6 ч. Переносится фталазол хорошо. Токсичность у него низкая. Применение фталазола желательно

---

[1] Созданы препараты, сочетающие в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты. К ним относятся салазосульфапиридин (сульфасалазин), салазопиридазин (салазодин), салазодиметоксин. В тканях организма из них высвобождаются 5-аминосалициловая кислота и сульфаниламидный компонент (соответственно сульфапиридин, сульфапиридазин и сульфадиметоксин). Все эти препараты обладают антибактериальным и противовоспалительным эффектами. Показания к применению: неспецифический язвенный колит и болезнь Крона (гранулематозный колит).

сочетать с витаминами группы В. Это целесообразно в связи с подавлением фталазолом роста и размножения кишечной палочки, участвующей в синтезе этих витаминов.

Для лечения кишечных инфекций используют и ряд других плохо всасывающихся препаратов — сульгин (сульфагуанидин), фтазин.

29.2.3. СУЛЬФАНИЛАМИДЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Местно сульфаниламиды применяют для лечения и профилактики инфекций глаз. С этой целью чаше всего используют растворимый в воде сульфацил-натрий. Он достаточно эффективен и не оказывает раздражающего действия. Его применяют для лечения и профилактики гонорейного поражения глаз у новорожденных и взрослых, при конъюнктивите, блефарите[1], язвах роговицы и др.

Сульфаниламиды могут быть использованы при раневой инфекции (обычно путем припудривания ран). При этом следует учитывать, что в присутствии гноя, раневого отделяемого, некротических масс, содержащих большие количества пара-аминобензойной кислоты, сульфаниламиды мало или совсем неэффективны. Их следует применять только после первичной обработки раны или в условиях «чистой» раны.

Синтезирована сульфазина серебряная соль (сульфаргин), имеющая в своей молекуле атом серебра. Препарат применяется только местно при ожоговых ранах. Высвобождающееся из препарата серебро усиливает противомикробное действие сульфазина и способствует заживлению ран. Входит в состав мази «Сульфаргин».

29.2.4. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

Представляет интерес сочетание сульфаниламидов с препаратами, которые, угнетая дигидрофолатредуктазу, блокируют переход дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. К таким веществам относится триметоприм.

Угнетающее действие подобной комбинации, проявляющееся на двух разных этапах биосинтеза прекурзоров нуклеиновых кислот, существенно повышает противомикробную активность — эффект становится бактерицидным.

Направленность действия сульфаниламидов и триметоприма см. на схеме 29.1.

Выпускается препарат бактрим (бисептол, котримоксазол, септрин), содержащий триметоприм и сульфаметоксазол. Он обладает высокой антибактериальной активностью. Оказывает бактерицидное действие. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 3 ч. Продолжительность эффекта 6–8 ч. Выделяются оба компонента бактрима в основном почками. При использовании бактрима наблюдаются различные побочные эффекты. Наиболее часты диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия, диарея) и аллергические реакции со стороны кожи (эритематозная сыпь, крапивница, зуд). Возможно угнетение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластическая анемия и др.). Иногда возникают нарушения функции печени, почек.

Описаны случаи суперинфекции (кандидамикоз полости рта). При длительном применении бактрима необходимо контролировать состав периферической крови.

---

[1] Воспаление краев век. От греч. *blepharon* — веко.

Бактрим противопоказан при выраженных нарушениях функции печени, почек и кроветворения. Не следует назначать его детям до 6 лет и при беременности.

Аналогичными препаратами являются лидаприм (сульфаметрол + триметоприм), сульфатон (содержит сульфамонометоксин и триметоприм), а также потесептил (сульфадимезин + триметоприм). Показания, побочные эффекты и противопоказания для обоих препаратов такие же, как для бактрима.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Сульфадимезин – *Sulfadimezinum*	Внутрь 1 г	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г
Этазол – *Aethazolum*	Внутрь 1 г	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г
Уросульфан – *Urosulfanum*	Внутрь 0,5–1 г	Порошок; таблетки по 0,5 г
Сульфапиридазин – *Sulfapyridazinum*	Внутрь 0,5–1 г	Порошок; таблетки по 0,5 г
Сульфадиметоксин – *Sulfadimethoxinum*	Внутрь 0,5–1 г	Порошок; таблетки по 0,2 и 0,5 г
Фталазол – *Phthalazolum*	Внутрь 1 г	Порошок; таблетки по 0,5 г
Сульфацил-натрий – *Sulfacylum-natrium*	Внутрь 0,5–1 г; внутривенно (медленно) 0,9–1,5 г; в полость конъюнктивы 1–2 капли 10–30% раствора или 10–30% мазь	Порошок; ампулы по 5 мл 30% раствора; флаконы по 5 и 10 мл 30% раствора; 20% раствор (глазные капли) в тюбиках-капельницах по 1,5 мл; 30% мазь в упаковке по 10 г
Бактрим – *Bactrimum*	2 таблетки	Таблетки (в 1 таблетке 0,4 г сульфаметоксазола и 0,08 г триметоприма)

29.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

К числу первых производных хинолона, получивших практическое применение, относится кислота налидиксовая (невиграмон, неграм). Основной спектр ее действия включает грамотрицательные бактерии (отсюда одно из названий – «неграм»). Она эффективна в отношении кишечной палочки, протея, капсульных бактерий (клебсиелл), шигелл, сальмонелл. Синегнойная палочка устойчива к кислоте налидиксовой. Механизм ее противомикробного действия связывают с угнетением синтеза ДНК. Устойчивость бактерий к препарату развивается довольно быстро (иногда через несколько дней после начала лечения).

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается хорошо. Химическим превращениям подвергается примерно 20% от введенной дозы вещества. Выводится кислота налидиксовая (и ее метаболиты) главным образом почками, вследствие чего в моче создаются достаточно высокие концентрации вещества.

Основное применение – инфекции мочевыводящих путей, вызванные кишечной палочкой, протеем и другими микроорганизмами, чувствительными к кислоте налидиксовой. Ценным качеством препарата является его активность в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам.

Из побочных эффектов возможны диспепсические нарушения, аллергические реакции, фотодерматозы, скоропреходящие нарушения зрения (снижение остроты зрения, светобоязнь), головная боль.

Противопоказанием служат заболевания с выраженным нарушением функции печени и почек. Не следует назначать препарат женщинам в первые 3 мес беременности и детям в возрасте до 2 лет.

За последние годы большое внимание привлекли *фторхинолоны* – производные хинолона, содержащие в структуре атомы фтора. Синтезировано значительное количество таких препаратов: ципрофлоксацин (ципробай), норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин (таривид) и др. Они являются высокоактивными антибактериальными средствами широкого спектра действия. Оказывают бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, в том числе на гонококки, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Haemophilus influenzae,* синегнойную палочку[1], микоплазмы, хламидии и др. В отношении грамположительных бактерий менее активны.

Механизм антибактериального действия фторхинолонов (рис. 29.4) заключается в ингибировании бактериальных ферментов топоизомераз II и IV (в том числе ДНК-гиразы – топоизомеразы II), что нарушает репликацию ДНК и соответственно образование РНК. Все это препятствует росту и размножению бактерий.

Фторхинолоны хорошо всасываются из пищеварительного тракта. Проникают в большинство тканей. Через гематоэнцефалический барьер проникают в необходимых концентрациях только отдельные препараты (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин), да и то при воспалении оболочек мозга. В умеренной степени связываются с белками плазмы. Выделяются в основном почками (путем фильтрации и активной секреции). Сравнительная фармакокинетика ряда фторхинолонов приведена в табл. 29.9.

Применяются они при инфекциях мочевыводящих, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, вызванных микроорганизмами, чувствительными к фторхинолонам.

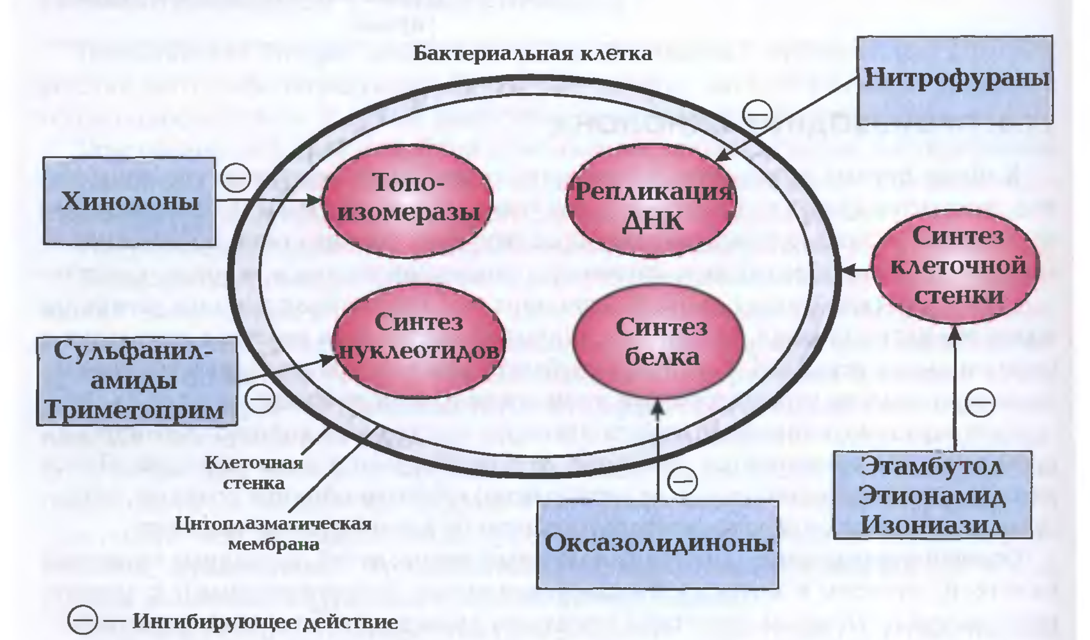


Рис. 29.4. Принцип действия ряда синтетических противомикробных средств.

---

[1] Особенно эффективен в отношении синегнойной палочки ципрофлоксацин.

Таблица 29.9. Фармакокинетика фторхинолонов

Препарат	Путь введения	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	$t_{1/2}$, ч	Проникновение через ГЭБ	Путь выведения	Кратность приема в сутки
Ципрофлоксацин	Внутрь, внутривенно	50–80	20–40	3–4,5	+	Почки	2
Норфлоксацин	Внутрь	30–40	10–35	4–5	±	Почки	2
Офлоксацин	Внутрь	> 90	8–32	5–7	+	Почки	2
Пефлоксацин	Внутрь, внутривенно	100	20–30	9	+	Почки, кишечник	2
Ломефлоксацин	Внутрь	≥ 95	10	8	±	Почки	1–2
Эноксацин	Внутрь	80–90	40	3–6		Почки	2
Руфлоксацин	Внутрь	60	60	33			1
Гатифлоксацин	Внутрь	96	20	8		Почки	1
Гемифлоксацин	Внутрь	70	60	8			1
Левофлоксацин	Внутрь	99	31	6,9		Почки	1
Моксифлоксацин	Внутрь	86	48	12,1		Почки, кишечник	1

Примечание. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер. Плюс – проникает хорошо только при воспалении, (±) – проникает плохо (в том числе при воспалении).

Привыкание микроорганизмов к фторхинолонам развивается относительно медленно. Из побочных эффектов отмечаются диспепсические нарушения, кожные высыпания и другие аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, фотосенсибилизация. Возможна суперинфекция. Однако в целом фторхинолоны переносятся хорошо.

Противопоказаны беременным и кормящим женщинам, а также пациентам в возрасте до 18 лет.

Одно из важных направлений в создании новых фторхинолонов – повышение противомикробного действия соединений на грамположительные бактерии, в частности на *Streptococcus pneumoniae* и другие стрептококки, атипичные и анаэробные возбудители. К числу таких препаратов относится моксифлоксацин (авелокс), отличающийся высокой бактерицидной активностью в отношении стрептококков, стафилококков, листерий, коринебактерий и в меньшей степени – энтерококков. Так, например, по влиянию на пневмококки (и бактероиды) *in vitro* моксифлоксацин в 4–16 раз активнее ципрофлоксацина и офлоксацина. Следует отметить, что моксифлоксацин эффективен при инфицировании грамположительными бактериями, устойчивыми ко многим другим антибактериальным средствам. Кроме того, моксифлоксацин характеризуется высокой активностью в отношении хламидий, микоплазм, уреаплазм и анаэробных возбудителей. Активность моксифлоксацина в отношении анаэробов находится на уровне метронидазола, клиндамицина и имипенема.

Препарат хорошо всасывается из кишечника. Биодоступность около 90%. Порядка 48% связывается с белками плазмы крови. 50% вещества метаболизируется

в печени. Выделяются моксифлоксацин и его метаболиты почками и с желчью в кишечник. Назначают препарат 1 раз в сутки.

Переносится моксифлоксацин хорошо. Побочные эффекты в основном аналогичны таковым других фторхинолонов (отсутствует фотосенсибилизирующее действие). Нередко отмечаются тошнота, диарея, головокружение.

К новым фторхинолонам относятся также гатифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин. Все они эффективны при энтеральном введении, обладают высокой биодоступностью, характеризуются значительной эффективностью в отношении грамположительных бактерий при сохранении бактерицидного действия на грамотрицательные бактерии. Весьма эффективны в отношении *Streptococcus pneumoniae* и других возбудителей инфекций дыхательных путей — *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.* Этому способствует то, что они накапливаются в высоких концентрациях в тканях и жидкостях органов дыхания (в бóльших концентрациях, чем в плазме крови). Вводят их, как и моксифлоксацин, 1 раз в сутки.

Установлено, что моксифлоксацин и гатифлоксацин обладают выраженной активностью в отношении *M. tuberculosis.*

29.4. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

29.4.1. ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

Препараты этого ряда обладают антибактериальным и антипротозойным эффектами.

К противомикробным средствам данной группы относится 5-нитро-8-оксихинолин — нитроксолин (5-НОК). Препарат обладает широким спектром антибактериального действия. Кроме того, он оказывает угнетающее влияние на некоторые грибы (дрожжеподобные и др.).

Нитроксолин быстро всасывается из кишечника. Выделяется в неизмененном виде с мочой, где накапливается в бактериостатических концентрациях.

Применяют нитроксолин при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных различными микроорганизмами. Назначают внутрь. Из побочных эффектов возможны диспепсические явления. Следует учитывать, что при приеме нитроксолина моча приобретает ярко-желтый цвет.

29.4.2. ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

К этой группе соединений относятся многие препараты. Одни используются преимущественно в качестве антисептиков для наружного применения (например, фурацилин), другие — в основном для лечения инфекций кишечника и мочевыводящих путей (фуразолидон, фурадонин, фурагин).

Важно отметить, что нитрофураны эффективны в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам.

Фуразолидон применяют при кишечных инфекциях (бациллярной дизентерии, паратифе, токсикоинфекциях), а также при трихомонадном кольпите[1] и лямблиозе. Вводят его внутрь, интравагинально, ректально. Может вызывать диспепсические явления, аллергические реакции. Эффективным препаратом для лечения инфекций мочевыводящих путей является фурадонин (нитрофурантоин). На-

[1] Воспаление слизистой оболочки влагалища. От греч. *colpos* — влагалище.

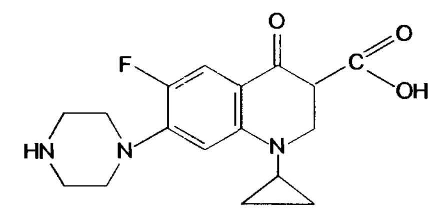
Химические структуры некоторых противомикробных средств

Производные хинолона

Кислота налидиксовая

Офлоксацин

Норфлоксацин

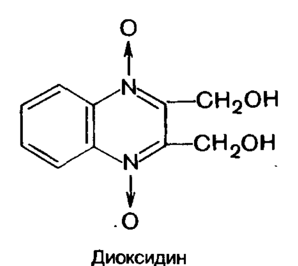


Ципрофлоксацин

Производное 8-оксихинолина

Нитроксолин

Производное хиноксалина



Диоксидин

Производные нитрофурана

Фуразолидон

Фурадонин

Фурагин

значают его внутрь. Он быстро всасывается и выделяется в значительном количестве почками, где создаются бактериостатические и бактерицидные его концентрации. Как и фуразолидон, он может нарушать аппетит, вызывать тошноту, рвоту. У некоторых больных наблюдаются аллергические реакции. **Фурагин** применяют при инфекциях мочевыводящих путей, а также местно.

С целью уменьшения побочных эффектов при приеме производных нитрофурана рекомендуются обильное питье, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, витамины группы В.

29.4.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

Эта группа антибактериальных средств представлена хиноксидином и диоксидином. Они обладают широким спектром противомикробного действия, включая вульгарного протея, синегнойную палочку, патогенные анаэробы и др. Активны в отношении бактерий, устойчивых к другим антимикробным средствам. Применяют при тяжелых гнойно-воспалительных процессах. Назначают только взрослым при стационарном лечении под контролем врача. Препараты довольно токсичны и нередко вызывают побочные эффекты. Из числа последних возможны диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, озноб, судорожные сокращения мышц и др.

29.4.4. ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Новым классом активных противомикробных средств являются *оксазолидиноны.* Первый препарат этой группы линезолид (зивокс) эффективен в отношении широкого спектра возбудителей — аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и многих анаэробов. Линезолид применяется и при инфекциях, вызванных резистентными к другим препаратам бактериями.

Механизм противомикробного действия связан с ингибированием начальных стадий синтеза белка. Высказывается предположение, что в условиях целостного организма препарат действует бактерицидно (*in vitro* — бактериостатически).

Эффективен при энтеральном и парентеральном введении.

Предназначен в основном для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамположительными бактериями.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Кислота налидиксовая — *Acidum nalidixicum*	Внутрь 0,5 г	Капсулы и таблетки по 0,5 г
Ципрофлоксацин — *Ciprofloxacin*	Внутрь и внутривенно 0,125—0,75 г	Таблетки по 0,25; 0,5 и 0,75 г; 0,2% раствор для инфузий по 50 и 100 мл; 1% раствор в ампулах по 10 мл (для разведения)
Моксифлоксацин — *Moxifloxacin*	Внутрь 0,4 г	Таблетки по 0,4 г
Офлоксацин — *Ofloxacin*	Внутрь 0,2 г	Таблетки по 0,2 г
Норфлоксацин — *Norfloxacin*	Внутрь 0,4 г	Таблетки по 0,4 г
Нитроксолин — *Nitroxolinum*	Внутрь 0,1 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г
Фуразолидон — *Furazolidonum*	Внутрь 0,1—0,15 г	Таблетки по 0,05 г
Фурадонин — *Furadoninum*	Внутрь 0,1—0,15 г	Таблетки по 0,05 г; таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,1 г
Фурагин — *Furaginum*	Внутрь 0,1—0,2 г; в полость конъюнктивы 1—2 капли раствора 1:13 000	Порошок; таблетки по 0,05 г

29.5. ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Основное место в лечении сифилиса занимают препараты *бензилпенициллина.* Для этой цели используют как короткодействующие (бензилпенициллина натриевую или калиевую соль), так и длительно действующие (новокаиновую соль бензилпенициллина, бициллины)[1] препараты. Бензилпенициллин оказывает быстрое и выраженное трепонемоцидное действие. Развития к нему устойчивости бледной трепонемы не отмечено. Препараты бензилпенициллина эффективны при сифилисе на всех его стадиях. Назначают их курсами, длительность которых определяется формой и стадией заболевания.

При непереносимости бензилпенициллина (например, в связи с аллергическими реакциями) для лечения сифилиса можно использовать другие антибиотики – тетрациклины, а также эритромицин, азитромицин, цефтриаксон. Однако по эффективности они уступают препаратам бензилпенициллина.

Помимо антибиотиков, при лечении сифилиса применяют *препараты висмута.* К ним относятся бийохинол (8% взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле) и бисмоверол (взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтрализованном персиковом масле). В отличие от антибиотиков спектр действия препаратов висмута ограничивается возбудителем сифилиса. По активности они уступают бензилпенициллину. Трепонемостатическое действие их связывают с угнетением ферментов, содержащих сульфгидрильные группы. Терапевтический эффект препаратов висмута развивается значительно медленнее, чем бензилпенициллина. Из желудочно-кишечного тракта препараты висмута не всасываются, в связи с чем их вводят внутримышечно. Выделяются они преимущественно почками, а также в небольших количествах кишечником и потовыми железами. Применяют препараты висмута при всех формах сифилиса.

Побочные эффекты наблюдаются относительно редко. Типично для действия этих препаратов появление темной каймы по краю десен (так называемая висмутовая кайма). Возможно развитие гингивита[2], стоматита[3], колита, диареи, дерматита. Редко наблюдаются поражения почек и печени.

При применении препаратов висмута необходимо следить за состоянием слизистой оболочки полости рта, функцией почек и печени.

В поздних стадиях сифилиса для ускорения рассасывания гумм назначают *соединения йода* (калия йодид).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Бийохинол – *Biiochinolum*	Внутримышечно 2 мл (1 раз в 2–3 дня)	Флаконы по 100 мл
Бисмоверол – *Bismoverolum*	Внутримышечно 1,5 мл (2 раза в неделю)	Флаконы по 100 мл

[1] Свойства антибиотиков см. в главе 29.1.

[2] Воспаление десен. От лат. *gingivo* – десна.

[3] Воспаление слизистой оболочки полости рта. От греч. *stomo* – рот.

29.6. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

В комплексе медикаментозной терапии туберкулеза основное место занимают химиотерапевтические средства. К ним относятся следующие препараты:

А. Синтетические средства

Изониазид	Этионамид
Этамбутол	Протионамид
Натрия пара-аминосалицилат (ПАСК)	Пиразинамид
Бепаск	Тиоацетазон

Б. Антибиотики

Рифампицин	Циклосерин
Стрептомицина сульфат	Канамицина сульфат
Стрептомицин-хлоркальциевый комплекс	Флоримицина сульфат

По противомикробному спектру указанные группы средств различаются весьма существенно. Синтетические средства действуют только на микобактерии туберкулеза (отдельные соединения эффективны и в отношении микобактерий проказы). На прочие микроорганизмы они не влияют. В то же время антибиотики, применяемые при лечении туберкулеза, характеризуются широким противомикробным спектром действия (рис. 29.5).

Противотуберкулезные средства в основном оказывают бактериостатическое действие. Однако некоторые препараты в определенных концентрациях вызывают и бактерицидный эффект (изониазид, рифампицин, стрептомицин).

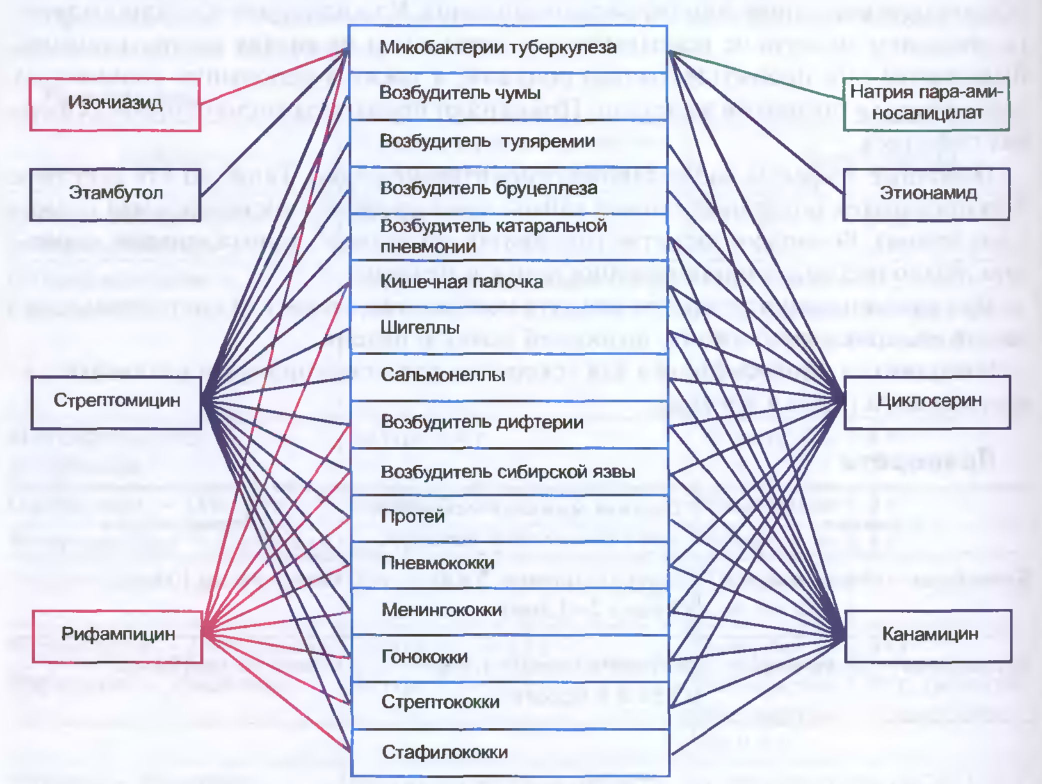


Рис. 29.5. Спектры действия противотуберкулезных средств.
Красный цвет – препараты I группы, фиолетовый – препараты II группы, зеленый – препараты III группы.

С учетом длительности химиотерапии туберкулеза (12–18 мес и более) особенно важное значение приобретает проблема лекарственной устойчивости возбудителя. В принципе устойчивость микобактерий туберкулеза развивается ко всем препаратам, однако к одним она возникает быстро (рифампицин, стрептомицин), к другим – относительно медленно (например, к натрия пара-аминосалицилату). Для уменьшения скорости развития резистентности обычно комбинируют 2–3 препарата. В начале лечения одновременное применение ряда противотуберкулезных средств имеет смысл еще и потому, что чувствительность возбудителя у данного больного к определенным препаратам неизвестна и может быть установлена лишь через несколько недель. Вместе с тем чем раньше начато лечение, тем оно успешнее. Поэтому химиотерапию начинают, не дожидаясь результатов бактериологических исследований. Как правило, это дает необходимый лечебный эффект, так как штаммы микобактерий туберкулеза, устойчивые одновременно к 2–3 препаратам, встречаются относительно редко.

Осложняющим моментом лекарственного лечения туберкулеза являются также побочные эффекты. Они могут быть как аллергической, так и неаллергической природы (табл. 29.10). Кроме того, при применении антибиотиков возможна суперинфекция. К сожалению, побочными эффектами обладают все известные противотуберкулезные средства, варьируют лишь их характер и частота. Некоторые носят угрожающий характер (гепатотоксичность, нефротоксичность, угнетение кроветворения, нейротоксичность) и являются показанием к отмене препаратов.

Таблица 29.10. Побочные эффекты, типичные для ряда противотуберкулезных средств

Группа	Препарат	Побочные эффекты неаллергической природы								Аллергические реакции	Суперинфекции
		раздражающее действие (диспепсические нарушения)	влияние на ЦНС (судороги, психические нарушения и др.)	невриты	вестибулярные нарушения	нарушение слуха	нарушение зрения	угнетение функции печени	угнетение функции почек		
I	Изониазид		+	+						+	
	Рифампицин	+						+		+	+
II	Стрептомицина сульфат			+	+	+			+	+	+
	Этамбутол			+			+			+	
	Этионамид	+								+	
	Канамицина сульфат				±	+			+	+	+
	Циклосерин		+							+	
III	Натрия пара-аминосалицилат	+								+	

Предложена следующая классификация противотуберкулезных средств[1]:

[1] Противотуберкулезные средства раньше подразделяли на основные (препараты I ряда) и резервные (препараты II ряда). Этой классификацией нередко пользуются и в настоящее время. К основным препаратам относятся изониазид, этамбутол, стрептомицин и рифампицин. Препараты II ряда представлены синтетическими средствами – ПАСК, этионамидом, пиразинамидом, тиоацетазоном, а также антибиотиками циклосерином, канамицина сульфатом, флоримицина сульфатом. Активность резервных препаратов, как правило, меньше, чем основных (изониазида, этамбутола, стрептомицина, рифампицина). Кроме того, многие из них более токсичны и чаще вызывают побочные эффекты. Назначают резервные препараты при устойчивости микобактерий к основным препаратам или при непереносимости последних.

I группа – наиболее эффективные препараты: изониазид и рифампицин;

II группа – препараты средней эффективности: этамбутол, стрептомицин, этионамид, пиразинамид, канамицин, циклосерин, флоримицин;

III группа – препараты с умеренной эффективностью: ПАСК, тиоацетазон.

Поиски новых противотуберкулезных средств продолжаются. Задача заключается в создании высокоактивных и малотоксичных препаратов, лишенных побочных эффектов. Важно, чтобы устойчивость к ним микобактерий туберкулеза развивалась возможно медленнее. Следует учитывать и экономическую сторону. Такие препараты должны быть доступны для широкого применения в медицинской практике, тем более что курс лечения ими весьма продолжителен.

29.6.1. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА I ГРУППЫ

а) Синтетические средства

Основным представителем группы гидразидов изоникотиновой кислоты (ГИНК) является изониазид (тубазид, изоницид). Он обладает высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (превосходит стрептомицин). В отличие от стрептомицина воздействует и на внутриклеточно расположенные микобактерии туберкулеза. Оказывает угнетающее влияние на возбудителя проказы. Другие микроорганизмы к изониазиду нечувствительны.

На микобактерии туберкулеза изониазид оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие, механизм которого до сих пор не выяснен. Имеются данные, что изониазид угнетает синтез миколевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза. С этим связывают и высокую избирательность действия изониазида на микобактерии, так как в тканях макроорганизма, а также у других микроорганизмов миколевых кислот нет. Не исключено, что определенное значение имеет ингибирование синтеза нуклеиновых кислот.

Устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду развивается значительно медленнее, чем к стрептомицину и рифампицину.

Изониазид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Препарат легко проникает через тканевые барьеры и относительно равномерно распределяется по всем тканям. Обнаруживается в бактериостатических концентрациях в ликворе и серозных полостях. Бóльшая часть изониазида подвергается химическим превращениям с образованием метаболитов и конъюгатов. Одним из важных путей инактивации изониазида в организме является ацетилирование. Установлено, что скорость этого процесса генетически обусловлена. У одних людей[1] происходит медленная инактивация изониазида, при этом его концентрация в организме снижается более постепенно, чем в случае быстрой инактивации препарата. Скорость снижения содержания изониазида в плазме на 50% ($t_{1/2}$) в этих группах может различаться в 2,5 раза. Естественно, что отмеченные особенности следует учитывать при дозировании изониазида, так как от этого зависит не только поддержание бактериостатических концентраций вещества, но и развитие побочных эффектов.

Основное количество изониазида и продуктов его превращения выделяется в течение 1-х суток. Выводятся они главным образом почками.

Используют изониазид при всех формах туберкулеза. Вводят препарат обычно внутрь, иногда ректально. При необходимости его можно назначать внутривенно

[1] Среди европейцев – примерно половина.

Химические структуры некоторых противотуберкулезных средств

Изониазид

Этионамид

R=H Рифамицин

R=CH=N—N(piperazine)N—CH_3

Рифампицин

$HOH_2C—CH(C_2H_5)—NH—(CH_2)_2—NH—CH(C_2H_5)—CH_2OH \cdot 2HCl$

Этамбутол

Пиразинамид

Циклосерин

(он хорошо растворяется), внутримышечно. Растворы изониазида используют также для промывания серозных полостей и свищевых ходов.

Применение изониазида может сопровождаться разнообразными побочными эффектами. Основным отрицательным свойством изониазида является его нейротоксичность. Проявляется она главным образом невритами, в том числе иногда отмечается поражение зрительного нерва. Возможны неблагоприятные эффекты со стороны ЦНС (бессонница, судороги, психические нарушения, расстройства памяти, нарушение равновесия). У некоторых больных отмечаются сухость в полости рта, тошнота, рвота, запор, легкая анемия. Аллергические реакции относительно редки. В ряде случаев возникают кожные реакции, лихорадка, эозинофилия.

Многие из побочных эффектов изониазида связаны с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата (схема 29.2), который является коэнзимом, необходимым для разнообразных превращений аминокислот.

В связи с этим для предупреждения побочных эффектов (например, невритов) одновременно с изониазидом назначают пиридоксин (витамин B_6).

Аллергические реакции устраняют противоаллергическими средствами.

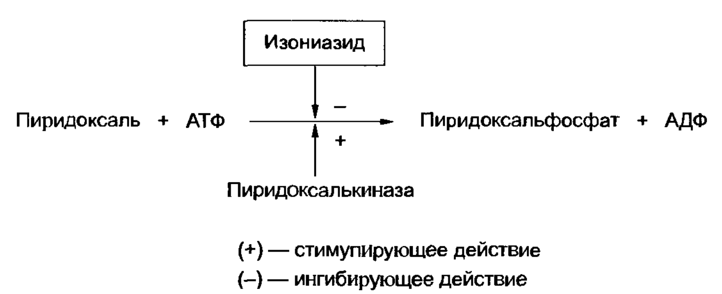


Схема 29.2. Направленность действия изониазида.

К производным гидразида изоникотиновой кислоты относятся также фтивазид, метазид, салюзид растворимый. Все они менее активны, чем изониазид, и никаких преимуществ по сравнению с ним не имеют. Применяют их редко, обычно при непереносимости изониазида.

б) Антибиотики

Группа рифамицина

Рифамицин (рифоцин) является антибиотиком, продуцируемым *Streptomyces mediterranei*. Он представляет собой сложную макроциклическую структуру. К этой же группе относится полусинтетический препарат рифампицин (рифампин, рифадин, римактан).

Оба соединения оказывают выраженное действие на микобактерии туберкулеза и лепры, а также на грамположительные бактерии. В высоких концентрациях активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов (кишечной палочки, капсульных бактерий, отдельных штаммов синегнойной палочки, шигелл, сальмонелл) и некоторых видов протея.

Механизм противомикробного действия антибиотиков группы рифамицина связан, по-видимому, с угнетением синтеза РНК (очевидно, за счет ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы). Они оказывают бактериостатическое, а в больших концентрациях бактерицидное действие.

Особенно интересен рифампицин, который при приеме внутрь по активности приближается к изониазиду. Рифампицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Он легко проникает через тканевые барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер. Терапевтический эффект сохраняется до 8–12 ч. Выделяется препарат с желчью, частично с мочой, бронхиальными и слезными железами.

Основное применение – лечение всех форм туберкулеза. Однако к рифампицину довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза, в связи с чем его целесообразно комбинировать с другими противотуберкулезными средствами. Рифампицин используют также в случаях, когда другие препараты неэффективны.

Рифампицин назначают внутрь и внутривенно, рифамицин – внутримышечно, внутривенно и местно.

Препараты группы рифамицина могут оказывать отрицательное влияние на функцию печени (особенно на фоне имеющегося заболевания или при длительном использовании препаратов). Возможна лейкопения. У ряда больных наблюдаются диспепсические нарушения. Иногда отмечаются аллергические реакции. Не рекомендуется применять эти антибиотики в первые 3 мес беременности (не

Таблица 29.11. Фармакокинетика ряда противотуберкулезных средств

Препарат	Всасывание при введении внутрь	Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связь с белками плазмы крови, %	Снижение концентрации в плазме крови на 50% (t½), ч	Выведение препарата и его метаболитов[2] почками, %
Изониазид	Полное	1–1,5	<10	1–4	10 (90)
Рифампицин	Полное	1–3	80–90	2–5	13 (17)
Стрептомицина сульфат	Плохое[1]	0,5–2 (в/м)	10–30	~2,5	95
Этамбутол	70–85%	2–4	20–30	3–4	50(15)
Пиразинамид	Полное	2–8	10–20	9–10	15 (70)[3]
Циклосерин	70–90%	3–4	0	10–12	100
Натрия парааминосалицилат	Полное	1–1,5	~15	~1	25–30 (50)

[1] Вводят парентерально.
[2] Количество выделяющихся метаболитов в % приведено в скобках.
[3] За 24 ч.
в/м — внутримышечно.

исключено неблагоприятное влияние на плод). Следует учитывать, что рифампицин окрашивает мочу, мокроту и слезную жидкость в красный цвет.

Одним из недостатков рифампицина является его высокая стоимость.

29.6.2. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА II ГРУППЫ

а) Синтетические средства

Высокой противотуберкулезной активностью характеризуется этамбутол (диамбутол, миамбутол). По экспериментальным данным, при энтеральном введении этамбутол аналогичен по активности изониазиду. На другие микроорганизмы не влияет. Механизм действия этамбутола связывают с угнетением синтеза клеточной стенки. Устойчивость микобактерий к этамбутолу развивается относительно медленно.

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается не полностью (примерно 3/4), но в достаточном для обеспечения бактериостатического эффекта количестве.

Выделяется в основном почками в течение 1-х суток. В моче обнаруживаются неизмененный этамбутол, а также его метаболиты. Небольшая их часть выводится кишечником.

Этамбутол назначают при разных формах туберкулеза, обычно в сочетании с другими препаратами (например, рифампицин + этамбутол + изониазид; рифампицин + этамбутол; изониазид + этамбутол).

Из побочных эффектов для этамбутола наиболее характерны нарушения зрения (в том числе расстройство цветового восприятия, особенно способность различать зеленый и красный цвета). Если возникает неврит глазного нерва, это осложнение принимает тяжелое течение. Нарушения зрения возникают обычно через 2–6 мес после начала лечения этамбутолом и зависят от дозы вещества. При своевременной отмене препарата зрение постепенно восстанавливается. В связи с возможностью развития такого побочного эффекта лечение этамбутолом проводят под систематическим контролем функции зрения. Аллергические реакции этамбутол вызывает редко.

Спектр действия этионамида (тионид, трекатор) включает микобактерии туберкулеза и возбудитель проказы. Привыкание к нему микобактерий туберкулеза возникает быстро, поэтому его всегда применяют в сочетании с другими препаратами.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо. Этионамид довольно хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Быстро инактивируется в печени и выводится с мочой, главным образом в виде метаболитов.

Вводят препарат внутрь и ректально. Для внутривенных инъекций применяют этионамида гидрохлорид.

Этионамид часто вызывает побочные эффекты. Наиболее выражено у него раздражающее действие. Так, возникающие при приеме внутрь диспепсические явления (иногда тяжело протекающие) наблюдаются примерно у 50% больных. Для их уменьшения назначают никотинамид. Отмечаются также аллергические реакции. Иногда развиваются гепатит, ортостатический коллапс, нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы и многие другие побочные эффекты.

Аналогичным препаратом является протионамид (тревентикс). Есть данные, что он несколько менее токсичен, чем этионамид.

Пиразинамид по туберкулостатической активности превосходит ПАСК, но уступает изониазиду, рифампицину и стрептомицину. На другие микроорганизмы не влияет. При применении только пиразинамида к нему быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Основное количество пиразинамида и его метаболитов выводится почками.

Применяется в сочетании с другими препаратами. Пиразинамид назначают энтерально 3—4 раза в день.

Из побочных эффектов наиболее серьезным является гепатотоксичность. В связи с этим при использовании пиразинамида необходим систематический контроль за функцией печени. Нарушение функции печени является основанием к отмене препарата. У ряда больных наблюдаются также диспепсические явления. Задержка в организме мочевой кислоты под влиянием пиразинамида иногда приводит к появлению приступов подагры. Могут возникать аллергические реакции (лихорадка, дерматиты, эозинофилия и др.).

б) Антибиотики

Группа стрептомицина (см. 29.1)

Разные антибиотики

Циклосерин продуцируется различными видами актиномицетов: *Actinomyces orchidaceus, Actinomyces garyphalus, Actinomyces lavendulae.* Получен также синтетическим путем. В качестве лекарственного препарата используется D-изомер циклосерина.

Обладает широким спектром действия. Наиболее эффективен в отношении вне- и внутриклеточных микобактерий туберкулеза (уступает по активности изониазиду, рифампицину, стрептомицину). На другие микроорганизмы влияет только в больших концентрациях.

Циклосерин действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки. Это связано с тем, что, обладая химическом сходством с D-аланином, циклосерин способен по конкурентному принципу ингибировать активность ферментов

$$\begin{array}{c}\text{H}\\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2\\ |\quad\quad | \\ \text{O}\diagdown_{\text{N}}\diagup\text{C}{=}\text{O}\\ \text{H}\end{array}\qquad\qquad \begin{array}{c}\text{H}\\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2\\ |\\ \text{HO}\diagup\text{C}{=}\text{O}\end{array}$$

D-Циклосерин D-Аланин

D-аланинрацемазы и D-аланинсинтетазы. В результате нарушается образование дипептида D-аланил-D-аланина, необходимого для построения клеточной стенки ряда бактерий.

Устойчивость микобактерий туберкулеза к циклосерину развивается относительно медленно.

Из желудочно-кишечного тракта циклосерин всасывается хорошо. Легко проникает в ликвор, где его концентрации близки к таковым в плазме крови.

Около 1/3 введенного циклосерина подвергается химическим превращениям. Выделяется препарат почками (в 1-е сутки около 50%).

Показанием к назначению циклосерина является непереносимость или неэффективность прочих противотуберкулезных средств. Наилучший результат наблюдается при комбинированном применении циклосерина с другими препаратами I или II группы. Вводят его внутрь.

При использовании циклосерина часто наблюдаются побочные эффекты. В основном это нервно-психические нарушения: головная боль, головокружение, тремор, судороги, возбуждение или депрессия, психозы. Иногда отмечаются диспепсические расстройства. Аллергические реакции возникают редко.

Для коррекции изменений со стороны функций ЦНС вводят пиридоксин, глутаминовую кислоту, препараты АТФ.

Продуцентом канамицина является *Streptomyces kanamyceticus*. Препарат относится к антибиотикам группы аминогликозидов. Выпускается в виде сульфата.

Канамицин обладает широким спектром действия, включающим микобактерии туберкулеза, многие грамположительные и грамотрицательные бактерии. К нему малочувствительны стрептококки (за исключением энтерококков), пневмококки. Он не действует на синегнойную палочку, анаэробы, спирохеты, патогенные грибы и истинные вирусы.

Механизм его противомикробного действия связывают с угнетением синтеза белка у бактерий. Канамицин оказывает как бактериостатическое, так и бактерицидное действие.

Привыкание бактерий к канамицину развивается довольно быстро. Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается в незначительной степени. Для резорбтивного действия его назначают внутримышечно. При этом пути введения максимальные концентрации канамицина в плазме определяются примерно через 1 ч. Антибактериальный эффект сохраняется до 6–12 ч. Через гематоэнцефалический барьер канамицин практически не проникает. Выделяется почками.

В медицинской практике канамицин используют в качестве противотуберкулезного препарата II группы, а также при инфицировании грамотрицательными микроорганизмами (кишечной палочкой, капсульными бактериями и др.), протеем, золотистым стафилококком и прочими возбудителями, чувствительными к канамицину. Основанием для применения канамицина является неэффективность других антибиотиков.

Помимо внутримышечных инъекций, препарат может быть введен в полости тела. Кроме того, его иногда назначают внутрь (для подавления кишечной микрофлоры).

Канамицин характеризуется высокой токсичностью. Так, он обладает большей ототоксичностью, чем гентамицин и стрептомицин (но меньшей, чем неомицин). Появление шума в ушах является поводом к отмене препарата, так как он может вызвать в результате повреждения слухового нерва необратимое снижение слуха вплоть до полной глухоты. Ототоксический эффект канамицина особенно опасен при длительном использовании антибиотика (при лечении туберкулеза). Вестибулярные нарушения возникают относительно редко. Канамицин обладает и отчетливой нефротоксичностью. В связи с этим в процессе лечения необходимо регулярно контролировать не только состояние слуха, но и функцию почек. Кроме того, возможно его отрицательное влияние на печень. Иногда отмечаются аллергические реакции.

Противопоказания и меры предосторожности такие же, как при применении неомицина и гентамицина.

К противотуберкулезным средствам II группы из числа антибиотиков относятся также капреомицин и флоримицина сульфат (виомицин).

29.6.3. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА III ГРУППЫ

а) Синтетические средства

Эта группа резервных противотуберкулезных средств представлена соединениями различного химического строения. К ним относятся ПАСК и тиоацетазон (см. структуры веществ). Каждое из этих веществ применяют в комбинации с другими препаратами.

Натрия пара-аминосалицилат (ПАСК) оказывает бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза. Механизм его действия обусловлен конкурентными взаимоотношениями с пара-аминобензойной кислотой, необходимой для роста и размножения микобактерий туберкулеза. На другие микроорганизмы он не влияет.

Активность натрия пара-аминосалицилата невысокая. В связи с этим применяют его только в комбинации с другими, более активными препаратами. Как уже отмечалось, устойчивость к ПАСК развивается медленно.

Натрия пара-аминосалицилат хорошо всасывается из пищеварительного тракта. В серозных полостях накапливается в достаточных количествах. Через гематоэнцефалический барьер проникает в небольшой степени. Через 6 ч в плазме крови обнаруживается в незначительной концентрации. Из организма выводится почками в неизмененном виде, а также в виде метаболитов и конъюгатов (в основном ацетилированное производное пара-аминосалициловой кислоты). За 6 ч выделяется около 60%, а за 24 ч – примерно 90% от введенной дозы.

Применяют при всех формах туберкулеза. Назначают обычно внутрь, иногда прибегают к внутривенному введению.

Из побочных эффектов наиболее часты диспепсические расстройства, связанные с раздражающим действием препарата. При этом наблюдаются тошнота, рвота, диарея, боли в области живота, нарушается аппетит. Редко возникают агранулоцитоз, гепатит, кристаллурия. У ряда больных отмечается развитие зоба с явлениями гипотиреоза. Возможны осложнения аллергического происхождения, которые проявляются кожными реакциями, лихорадкой, артритами, эозинофилией и др.

Спектр противомикробного действия тиоацетазона (тибон, контебен) ограничивается микобактериями туберкулеза и возбудителем проказы. По противотуберкулезной активности тиоацетазон уступает препаратам I и II групп. Устойчивость микобактерий туберкулеза к тиоацетазону развивается относительно медленно.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Частично инактивируется в печени. Выделяется из организма в течение 1-х суток. Бóльшая часть препарата выводится почками.

Применяют тиоацетазон внутрь, главным образом при внелегочных формах туберкулеза (при туберкулезе слизистых и серозных оболочек, лимфатических узлов и др.). В ряде случаев тиоацетазон назначают при проказе.

Тиоацетазон обладает значительной токсичностью. Он относительно часто вызывает тяжелые осложнения со стороны кроветворения (анемию, лейкопению, агранулоцитоз), почек (альбуминурию, цилиндрурию) и печени (вплоть до желтой атрофии печени). Кроме того, при его использовании отмечаются диспепсические расстройства, аллергические реакции и другие побочные эффекты.

Применение тиоацетазона требует постоянного контроля состояния кроветворения, функций печени и почек.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Изониазид – *Isoniazidum*	Внутрь 0,3 г; внутривенно капельно 0,01–0,015 г/кг (в виде 0,2% раствора)	Порошок; таблетки по 0,1; 0,2 и 0,3 г; 10% раствор в ампулах по 5 мл
Рифампицин – *Rifampicinum*	Внутрь 0,45 г; внутривенно по 0,3–0,9 г	Капсулы по 0,05 и 0,15 г; ампулы по 0,15 г (растворяют перед употреблением)
Этамбутол – *Ethambutolum*	Внутрь 0,025 г/кг	Таблетки по 0,1; 0,2 и 0,4 г
Этионамид – *Ethionamide*	Внутрь 0,25 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г
Протионамид – *Protionamide*	Внутрь 0,25 г	Таблетки (драже) по 0,25 г
Пиразинамид – *Pirazinamide*	Внутрь 1 г	Таблетки по 0,5 и 0,75 г
Циклосерин – *Cycloserinum*	Внутрь 0,25 г	Таблетки и капсулы по 0,25 г
Канамицина сульфат – *Kanamycini sulfas*	Внутримышечно 1 г; ингаляционно 0,25–0,5 г в 3–5 мл изотонического раствора натрия хлорида или дистиллированной воды	Флаконы по 0,5 и 1 г (растворяют перед употреблением); 5% раствор в ампулах по 5 и 10 мл
Флоримицина сульфат – *Florimycini sulfas*	Внутримышечно 0,5–1 г	Флаконы по 0,5 и 1 г
Натрия пара-аминосалицилат – *Natrii para-aminosalicylas*	Внутрь 3–4 г; внутривенно капельно 250 мл 3% раствора	Порошок; таблетки по 0,5 г; таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,5 г; гранулы (2 г препарата в 6 г гранул); флаконы по 250 и 500 мл 3% раствора
Тиоацетазон – *Thioacetazonum*	Внутрь 0,05 г	Таблетки по 0,025 и 0,05 г

Глава 30
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Создание противовирусных средств – одна из наиболее сложных задач химиотерапии инфекций. Связано это с тем, что РНК- и ДНК-содержащие вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. В процессе размножения вирусы в основном используют аппарат биосинтеза клеток макроорганизма, определенным образом модифицируя его. В связи с этим крайне трудно находить избирательно действующие средства, которые поражали бы вирусы, не повреждая клетки «хозяина». Однако некоторые вирусы (например, вирус простого герпеса, вирус опоясывающего лишая и др.) после проникновения в клетки индуцируют образование своих ферментов, которые могут отличаться от аналогичных ферментов самой клетки. К числу таких ферментов относится, например, ДНК-полимераза. Так, ациклогуанозин (ацикловир), проникая в клетку, фосфорилируется и в виде трифосфата угнетает ДНК-полимеразу вируса простого герпеса (в большей степени, чем ДНК-полимеразу клетки). Кроме того, это соединение встраивается в ДНК вируса. Рибавирин в виде 5-трифосфата специфически угнетает вирусную РНК-полимеразу. Показано, что азидотимидин ингибирует обратную транскриптазу вирионов ВИЧ-инфекции. Препараты пептидной структуры (саквинавир) избирательно ингибируют протеазы ВИЧ. Открыты противогриппозные средства, ингибирующие вирусный фермент нейраминидазу. Полученные данные весьма перспективны для создания новых избирательно действующих противовирусных средств.

Направленность действия противовирусных средств может быть различной и касается разных стадий взаимодействия вируса с клеткой. Так, известны вещества, которые угнетают:

1) адсорбцию вируса на клетке и(или) проникновение его в клетку (энфувиртин, γ-глобулин);

2) процесс высвобождения («депротеинизации») вирусного генома (мидантан, ремантадин);

3) синтез «ранних» вирусных белков-ферментов (гуанидин);

4) синтез нуклеиновых кислот (зидовудин, ацикловир, видарабин, идоксуридин и другие аналоги нуклеозидов);

5) синтез «поздних» вирусных белков (саквинавир);

6) «сборку» вирионов (метисазон).

Кроме того, попадая в организм, вирусы вызывают образование клетками биологически активного гликопротеина интерферона и включение гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Вирусные белки, являясь сильными антигенами, вызывают образование антител, нейтрализующих действие вирусов. Создание лекарственных средств, стимулирующих биосинтез интерферона и антителообразование, также перспективно в борьбе с вирусными инфекциями.

Противовирусные вещества, которые применяют в качестве лекарственных средств, могут быть представлены следующими группами (подробнее см. в табл. 30.1).

Синтетические средства

Аналоги нуклеозидов – зидовудин, ацикловир, видарабин, ганцикловир, трифлуридин, идоксуридин

Производные пептидов – саквинавир

Производные адамантана – мидантан, ремантадин

Производное индолкарбоновой кислоты – арбидол

Таблица 30.1. Показания к применению ряда противовирусных препаратов

Семейство вирусов	Вирусы/заболевания	Препарат
	ДНК-содержащие вирусы	
Герпесвирусы	*Вирус простого герпеса* Герпес кожи, слизистых оболочек, половых органов, герпетический энцефалит Герпетический кератит	 Ацикловир, валацикловир, фоскарнет, видарабин Трифлуридин, идоксуридин
	Цитомегаловирусы Ретинит, колит, пневмония и др.[1]	 Ганцикловир, фоскарнет, витравен
	Вирус varicella zoster Опоясывающий лишай, ветряная оспа	 Ацикловир, фоскарнет
Поксвирусы	*Вирус натуральной оспы* Оспа	 Метисазон
Гепаднавирусы	*Вирусы гепатита В и С* Хронический активный гепатит	 Интерферон-α-2b
	РНК-содержащие вирусы	
Ретровирусы	*Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ; HIV)* ВИЧ-инфекция (включая СПИД)	 Зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин, саквинавир, ритонавир, индинавир, нельфинавир, невирапин, делавирдин
Ортомиксовирусы	*Вирусы гриппа* Грипп: а) вирус гриппа типа А б) вирус гриппа типа А и В	 Ремантадин, мидантан (амантадин) Арбидол, занамивир, осельтамивир, рибавирин
Парамиксовирусы	*Респираторно-синцитиальный вирус* Бронхиолит, пневмония	 Рибавирин

[1] Клиническая картина цитомегаловирусной инфекции весьма разнообразна. Цитомегаловирусы являются частой причиной внутриутробной и перинатальной инфекции, иногда с тяжелым исходом. Активация этих вирусов отмечается при иммунодепрессии, связанной с применением цитостатиков, а также при ВИЧ-инфекции (СПИДе).

Производное фосфономуравьиной кислоты — фоскарнет

Производное тиосемикарбазона — метисазон

Биологические вещества, продуцируемые клетками макроорганизма

Интерфероны

Большая группа эффективных противовирусных средств представлена производными пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов. Они являются антиметаболитами, ингибирующими синтез нуклеиновых кислот (см. табл. 30.1).

В последние годы особенно большое внимание привлекли **противоретровирусные препараты**, к которым относятся ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеаз. Повышенный интерес к этой группе веществ связан с их

применением при лечении синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД[1]). Вызывается он специальным ретровирусом – вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ; HIV[2]). Терапия СПИДа требует применения противоретровирусных, а также симптоматических средств.

Противоретровирусные препараты, эффективные при ВИЧ-инфекции, представлены следующими группами.

1. Ингибиторы обратной транскриптазы

А. Нуклеозиды
- Зидовудин
- Диданозин
- Зальцитабин
- Ставудин

Б. Ненуклеозидные соединения
- Невирапин
- Делавирдин
- Эфавиренц

2. Ингибиторы ВИЧ-протеаз
- Индинавир
- Ритонавир
- Саквинавир
- Нельфинавир

Одним из противоретровирусных соединений является производное нуклеозидов азидотимидин (3-азидо-3-дезокситимидин), получивший название зидовудин (азидотимидин, ретровир). Принцип действия зидовудина заключается в том, что он, фосфорилируясь в клетках и превращаясь в трифосфат, ингибирует обратную транскриптазу вирионов, препятствуя образованию ДНК из вирусной РНК. Это подавляет синтез иРНК и вирусных белков, что и обеспечивает лечебный эффект. Препарат хорошо всасывается. Биодоступность значительная. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 75% препарата метаболизируется в печени (образуется глюкуронид азидотимидина). Часть зидовудина выделяется в неизмененном виде почками (табл. 30.2).

Применение зидовудина следует начинать возможно раньше. Его терапевтический эффект проявляется в основном в первые 6–8 мес от начала лечения. Зидовудин не излечивает больных, а лишь задерживает развитие заболевания. Следует учитывать, что к нему развивается устойчивость ретровируса.

Из побочных эффектов на первое место выступают гематологические нарушения: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитемия. Возможны головная боль, бессонница, миалгия, угнетение функции почек.

В отношении ВИЧ эффективен также ставудин (зерит). Он является синтетическим аналогом тимидина. В организме превращается в трифосфат, который и подавляет репликацию вирусов ВИЧ за счет ингибирования обратной транскриптазы и угнетения синтеза ДНК, иРНК и вирусных белков.

---

[1] В английской литературе – *AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome).*

[2] *HIV – Human immunodeficiency virus.* Выделено два типа ВИЧ: ВИЧ-1 (HIV-1) – вызывает ВИЧ-инфекцию и СПИД. Распространен в Северной и Южной Америке, Европе, Азии и Африке. Первоначально был обнаружен в Центральной Африке. ВИЧ-2 (HIV-2) близок к ВИЧ-1, но менее вирулентен. Вызывает ВИЧ-инфекцию; редко возникают типичные проявления СПИДа. Встречается преимущественно в Западной Африке.

Таблица 30.2. Сравнительная характеристика некоторых ингибиторов обратной транскриптазы

Препарат	Противовирусная эффективность	Биодоступность, %	Время накопления препарата в максимальных концентрациях в плазме крови (T_{max}), ч	Время «полужизни» ($t_{1/2}$), ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Метаболизм в печени, %	Выведение неизмененного препарата почками, %
Нуклеозиды							
Зидовудин	++	60–70	0,5–1	0,8–1,9	20–38	60–80	15
Диданозин	++	40	0,5–0,75	1,0	< 5	50	20–50
Зальцитабин	+	~ 90	0,8	1–2	< 5	20	60–70
Ставудин	++	80–90	0,5–0,75	1,4	< 5	80	40
Ламивудин	++	80	0,5–1,5	5–7	< 35	20–30	50–85
Абакавир	+++	> 70	0,5–0,63	0,8–1,5	~ 50	> 80	< 5
Ненуклеозидные соединения							
Невирапин	+++	90	2–4	25–30	60	> 97	< 3
Делавирдин	+++	85	0,5	2–11	40–50	> 97	< 3
Эфавиренц	+++	50	3,5–5	40–50	99	> 97	< 1

Хорошо и быстро всасывается при энтеральном введении; биодоступность высокая. Быстро накапливается в плазме крови. С белками плазмы крови связывается в незначительной степени. Основная часть препарата и его метаболитов выделяется почками.

Применяется для лечения ВИЧ-инфицированных больных после продолжительного использования зидовудина. Вводится энтерально.

Из побочных эффектов отмечаются периферическая нейропатия, головная боль, лихорадка, диспепсические нарушения, анорексия, бессонница, аллергические реакции.

Для лечения ВИЧ-инфекций, в том числе СПИДа, предложены также диданозин (видекс) и зальцитабин (хивид). Оба препарата ингибируют обратную транскриптазу вирусов. Из побочных эффектов чаще всего наблюдается периферическая нейропатия. Возможны обострение хронического панкреатита, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, диспепсические явления, нарушения со стороны функции печени (для диданозина). Применяют эти препараты последовательно с зидовудином или в случае неэффективности последнего. Вводят внутрь.

К этой же группе относятся ламивудин, абакавир (см. табл. 30.2).

К *ненуклеозидным противоретровирусным препаратам* относятся невирапин (вирамун), делавирдин (рескриптор), эфавиренц (сустива). Они оказывают прямое неконкурентное ингибирующее действие на обратную транскриптазу. Связываются с этим ферментом в другом месте по сравнению с нуклеозидными соединениями. Имеются данные о том, что эти вещества оказывают блокирующее влияние на ДНК-полимеразу. Активно метаболизируются в печени цитохромом Р-450. Метаболиты выделяются почками. Применяются только при инфицировании ВИЧ-1.

Химические структуры некоторых противовирусных средств

Ацикловир

Зидовудин

Ремантадин

Идоксуридин

Метисазон

Оксолин

Арбидол

Фоскарнет

Из побочных эффектов чаще всего возникает кожная сыпь, повышается уровень трансаминазы.

Для лечения ВИЧ-инфекции предложена новая группа препаратов – *ингибиторы протеаз ВИЧ*. Эти ферменты, регулирующие образование структурных белков и ферментов вирионов ВИЧ, необходимы для размножения ретровирусов. При недостаточном их количестве образуются незрелые предшественники вируса, что задерживает развитие инфекции. Аспартатпротеаза ВИЧ по структуре существенно отличается от аналогичных ферментов человека, что позволяет создавать препараты указанного типа с выраженной избирательностью противовирусного действия.

К этой группе относятся производные пептидов – саквинавир (инвираза), нельфинавир (вирасепт), индинавир, ритонавир и др. Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о выраженной противоретровирусной активности синтезированных ингибиторов ВИЧ-протеаз.

Более широко исследован в клинике саквинавир (инвираза). Он является высокоактивным и избирательным ингибитором протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Несмотря на низкую биодоступность препарата (~ 4%)[1], удается достигать таких концентраций его в плазме крови, которые подавляют размножение ретровирусов. Бóльшая часть вещества связывается с белками плазмы крови. Вводится препарат внутрь. Из побочных эффектов отмечаются диспепсические расстройства, повышение активности печеночных трансаминаз, нарушения липидного обмена, гипергликемия. Возможно развитие устойчивости вирусов к саквинавиру.

Фармакокинетика других препаратов представлена в табл. 30.3.

Таблица 30.3. Сравнительная характеристика некоторых ингибиторов ВИЧ-протеаз

Препарат	Противовирусная эффективность	Биодоступность, %	Время накопления препарата в максимальных концентрациях в плазме крови (T_{max}), ч	Время «полужизни» ($t_{1/2}$), ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Метаболизм в печени, %	Содержание в цереброспинальной жидкости, %	Выведение неизмененного препарата почками, %
Саквинавир	++	< 4–12	2–4	7–12	98	> 97	< 1	~ 1
Нельфинавир	+++	> 78	2–4	3,5–5	> 98	> 78	< 1	1–2
Индинавир	+++	60–65	0,8	1,8	60–65	88–90	~ 12	5–12
Ритонавир	+++	66–75	2–4	3–5	98–99	> 95	1	3,5–5

При лечении ВИЧ-инфекции наиболее эффективно сочетанное применение ингибиторов протеаз ВИЧ с другими препаратами (например, саквинавир + зидовудин; саквинавир + зидовудин + зальцитабин).

Значительным достижением является создание избирательно действующих **противогерпетических средств**, являющихся синтетическими производными нуклеозидов. К числу высокоэффективных препаратов данной группы относится ацикловир (зовиракс). По химической структуре это аналог пуриновых нуклеозидов. В клетках ацикловир фосфорилируется. В инфицированных клетках действует в виде трифосфата[2], нарушая рост вирусной ДНК. Кроме того, оказывает прямое ингибирующее влияние на ДНК-полимеразу вируса, что угнетает репликацию вирусной ДНК. Как уже отмечалось, последняя значительно (в десятки раз) чувствительнее аналогичного фермента клеток макроорганизма.

Всасывание ацикловира из желудочно-кишечного тракта неполное. Максимальная концентрация определяется через 1–2 ч. Биодоступность около 20%. С белками плазмы связывается 12–15% вещества. Вполне удовлетворительно проходит через гематоэнцефалический барьер.

---

[1] Создан препарат саквинавира фортоваза с более высокой биодоступностью (~ 20%).

[2] В неинфицированных клетках нет вирусной тимидинкиназы. Поэтому не образуется ацикловир трифосфат, с которым связан противовирусный эффект.

Назначают препарат в основном при простом герпесе (*Herpes simplex*), при поражении глаз, гениталий и герпетических поражениях другой локализации, иногда при опоясывающем лишае (*Varicella zoster*), а также при цитомегаловирусной инфекции. Вводят ацикловир внутрь, внутривенно (в виде натриевой соли) и местно. При местном применении может отмечаться небольщой раздражающий эффект. При внутривенном введении ацикловира иногда возникают нарушение функции почек, энцефалопатия, флебит, кожная сыпь. При энтеральном введении отмечаются тошнота, рвота, диарея, головная боль.

Новый противогерпетический препарат валацикловир (валтрекс) – L-валиловый эфир ацикловира – отличается от ацикловира большей биодоступностью при энтеральном приеме (для валацикловира биодоступность ~ 54%, т.е. существенно выше, чем у ацикловира). Это пролекарство; при первом его прохождении через кишечник и печень высвобождается ацикловир, который и обеспечивает противогерпетическое действие.

К этой же группе относятся фамцикловир и его активный метаболит ганцикловир, сходные по фармакодинамике с ацикловиром.

Эффективным препаратом является также видарабин (аденин арабинозид). Проникнув в клетку, видарабин фосфорилируется. Угнетает вирусную ДНК-полимеразу. При этом подавляется репликация крупных ДНК-содержащих вирусов. В организме частично превращается в менее активный в отношении вирусов гипоксантина арабинозид.

Видарбин с успехом применяется при герпетическом энцефалите (вводят путем внутривенной инфузии), снижая летальность при этом заболевании на 30–75%. Иногда его используют при осложненном опоясывающем лишае. Эффективен при герпетическом кератоконъюнктивите (назначают местно в мазях). В последнем случае он в меньшей степени вызывает раздражение и меньше угнетает заживление роговицы, чем идоксуридин (см. ниже). Легче проникает в более глубокие слои ткани (при лечении герпетического кератита). Возможно применение видарабина при аллергических реакциях на идоксуридин и при неэффективности последнего.

Из побочных эффектов возможны диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), кожная сыпь, нарушения со стороны ЦНС (галлюцинации, психозы, тремор и др.), тромбофлебит на месте введения.

Местно используют трифлуридин и идоксуридин.

Трифлуридин является фторированным пиримидиновым нуклеозидом. Угнетает синтез ДНК. Применяется при первичном кератоконъюнктивите и возвратном эпителиальном кератите, вызванном вирусом простого герпеса (тип 1 и 2). Раствор трифлуридина наносят местно на слизистую оболочку глаза. Возможны преходящее раздражающее действие, отек век.

Идоксуридин (керецид, идуридин, офтан-IDU), являющийся аналогом тимидина, встраивается в молекулу ДНК. В связи с этим он подавляет репликацию отдельных ДНК-содержащих вирусов. Применяют идоксуридин местно при герпетической инфекции глаз (кератите). Может вызывать раздражение, отек век. Для резорбтивного действия малопригоден, так как токсичность у препарата значительная (подавляет лейкопоэз).

При **цитомегаловирусной инфекции** используют ганцикловир и фоскарнет. Ганцикловир (цимевен) является синтетическим аналогом 2'-дезоксигуанозинового нуклеозида. По механизму действия сходен с ацикловиром. Угнетает синтез вирусной ДНК. Препарат применяют при цитомегаловирусном ретините. Вводят внутривенно и в полость конъюнктивы. Побочные эффекты наблюдаются часто;

многие из них приводят к тяжелым нарушениям функций различных органов и систем. Так, у 20–40% пациентов отмечаются гранулоцитопения, тромбоцитопения. Нередки неблагоприятные неврологические эффекты: головная боль, острый психоз, судороги и др. Возможны развитие анемии, кожные аллергические реакции, гепатотоксическое действие. В экспериментах на животных установлено его мутагенное и тератогенное влияние.

В связи с тем что ганцикловир плохо всасывается при энтеральном введении, было создано пролекарство валганцикловир (вальцит). Последний хорошо и быстро всасывается из пищеварительного тракта. В кишечнике и печени под влиянием эстераз превращается в ганцикловир, который и оказывает противовирусное действие. При приеме внутрь биодоступность ганцикловира соответствует 5–9%, а при использовании валганцикловира – 60%.

Фоскарнет (фоскарвир) – производное фосфономуравьиной кислоты. Ингибирует ДНК-полимеразу вирусов. Применяется при цитомегаловирусном ретините у больных СПИДом. Используется также в случае неэффективности ацикловира при простом герпесе и опоясывающем лишае. Вводится внутривенно, так как плохо всасывается из пищеварительного тракта. В виде мази применяется также при герпесе, но менее эффективен, чем ацикловир. В целом фоскарнет переносится хуже, чем ганцикловир. Однако лейкопоэз угнетает в меньшей степени. Препарат нефротоксичен. Может вызвать гипокальциемию. При его применении могут возникать лихорадка, тошнота, рвота, диарея, головная боль, судороги.

Исходя из идеи создания так называемых «антисенсовых олигонуклеозидов», предложен первый препарат такого типа – витравен, рекомендованный для лечения ретинита при цитомегаловирусной инфекции.

Ряд препаратов эффективен в качестве **противогриппозных средств**.

Противовирусные препараты, эффективные при гриппозной инфекции, могут быть представлены следующими группами.

1. *Ингибиторы вирусного белка М2*
   Ремантадин
   Мидантан (амантадин)
2. *Ингибиторы вирусного фермента нейраминидазы*
   Занамивир
   Осельтамивир
3. *Ингибиторы вирусной РНК-полимеразы*
   Рибавирин
4. *Разные препараты*
   Арбидол
   Оксолин

Первая группа относится к *ингибиторам М2-белка*. Мембранный белок М2, функционирующий в качестве ионного канала, обнаружен только у вируса гриппа типа А. Ингибиторы этого белка нарушают процесс «раздевания» вируса и препятствуют высвобождению в клетке вирусного генома. В итоге подавляется репликация вируса.

К этой группе относится мидантан (адамантанамина гидрохлорид, амантадин, симметрел). Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Выделяется в основном почками.

Иногда препарат примененяется для профилактики гриппа типа А. В качестве лечебного средства малоэффективен. Более широко мидантан используется как противопаркинсоническое средство (см. главу 10). Вводят его внутрь.

Мидантан может оказывать отрицательное влияние на ЦНС (возникают повышенная возбудимость, сонливость, тремор, атаксия). Возможны диспепсические нарушения, кожные поражения.

Аналогичными свойствами, показаниями к применению и побочными эффектами обладает ремантадин (ремантадина гидрохлорид), сходный по химической структуре с мидантаном. У ремантадина $t_{1/2}$ в 2 раза продолжительнее, чем у мидантана, и соответствует 24–30 ч. В меньшей степени, чем мидантан, препарат влияет на ЦНС. В связи с этим применяется значительно чаще, чем последний.

К обоим препаратам довольно быстро развивается резистентность вирусов.

Вторая группа препаратов *ингибирует вирусный фермент нейраминидазу*, которая представляет собой гликопротеин, образующийся на поверхности вирусов гриппа типа А и В. Этот фермент способствует попаданию вируса к клеткам-«мишеням» в респираторном тракте. Специфические ингибиторы нейраминидазы (конкурентное, обратимое действие) препятствуют распространению вируса, связанного с инфицированными клетками. Нарушается репликация вируса.

Одним из ингибиторов этого фермента является занамивир (реленца). Его применяют интраназально или ингаляционно (в порошке). При ингаляции препарата биодоступность соответствует примерно 15%. $t_{1/2}$ ~ 2 ч. Выделяется препарат почками. При местном применении побочных эффектов не отмечено. В редких случаях на фоне имеющейся патологии дыхательных путей наблюдается бронхоспазм.

Второй препарат – осельтамивир (тамифлу) – используется в виде этилового эфира. Он хорошо всасывается из пищеварительного тракта, быстро гидролизуется (в кишечнике, печени, крови). Биодоступность активного метаболита около 80%. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 3–4 ч. $t_{1/2}$ ~ 6–10 ч. Выделяется почками.

Переносится препарат относительно хорошо. Однако около 15% больных отмечают тошноту, реже возникает рвота. Для уменьшения диспепсических явлений рекомендуется принимать препарат во время еды.

Созданы препараты, применяемые как при гриппе, так и при других вирусных инфекциях. К группе синтетических препаратов, *ингибирующих синтез нуклеиновых кислот*, относится рибавирин (рибамидил). Он является гуанозиновым аналогом. В организме препарат фосфорилируется. Монофосфат рибавирина угнетает синтез гуаниновых нуклеотидов, а трифосфат ингибирует вирусную РНК-полимеразу и нарушает образование иРНК.

Эффективен при гриппе типа А и В, тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекции (вводят ингаляционно), геморрагической лихорадке с почечным синдромом и при ласской лихорадке (внутривенно). Из побочных эффектов отмечаются кожная сыпь, конъюнктивит. В эксперименте показано, что рибавирин обладает мутагенным, тератогенным и канцерогенным эффектами.

К числу *разных препаратов* относится арбидол. Он является производным индола. Применяется для профилактики и лечения гриппа, вызванного вирусами гриппа типа А и В, а также при острых респираторных вирусных инфекциях. По имеющимся данным, арбидол, помимо умеренного противовирусного действия, обладает интерфероногенной активностью. Кроме того, он стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Вводится препарат внутрь. Переносится хорошо.

К этой группе можно отнести и препарат оксолин, оказывающий вирулицидное действие. Он характеризуется умеренной эффективностью в профилактике

гриппа, при ринитах вирусной этиологии, аденовирусном[1] кератоконъюнктивите, герпетическом кератите, некоторых вирусных заболеваниях кожи (при пузырьковом простом лишае, опоясывающем лишае). Применяют его местно. Оксолин может вызывать ощущение жжения.

Важнейшей проблемой является изыскание средств против **пикорнавирусов**, в частности **риновирусов** (относятся к РНК-содержащим вирусам). Эти вирусы являются причиной острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), известных как простудные заболевания. Встречается эта патология очень часто. Вакцинация в данном случае бесполезна, так как имеется более 100 серотипов риновирусов. Поэтому необходимы лекарственные препараты, которые губительно действуют на любые штаммы риновирусов. Определенные успехи в этом достигнуты за последнее время. Поиски эффективных соединений проводились в следующих направлениях:

1. Создание веществ, препятствующих связыванию вируса с рецепторами поверхности клетки-«мишени».
2. Поиск ингибиторов протеаз, участвующих в синтезе белка, необходимого для репликации вирусов.
3. Создание ингибиторов функции белковой оболочки вируса-капсида, препятствующих фиксации вируса на рецепторах клетки-«мишени», проникновению в клетку и процессу его депротеинизации с высвобождением вирусной РНК.

В каждом из этих направлений были получены эффективные вещества, которые, однако, по совокупности свойств оказались недостаточно совершенными для клинического применения.

Единственным перспективным соединением является плеконарил (ингибитор функции капсида). По предварительным данным, он обладает высокой эффективностью, хорошей биодоступностью и достаточной безопасностью. Плеконарил в настоящее время находится в процессе исследования, и прогнозировать его перспективы пока затруднительно. Однако он заслуживает упоминания как первое специфическое противопикорнавирусное соединение[2].

Выраженной противовирусной активностью обладает метисазон (марборан). Он эффективен в отношении **вируса оспы**. Механизм действия, по-видимому, связан с тем, что метисазон нарушает процесс сборки вирионов, угнетая синтез вирусного структурного белка.

Применяют препарат для профилактики оспы, а также для уменьшения осложнений при противооспенной вакцинации. Назначают метисазон внутрь.

Из побочных эффектов чаще всего возникают диспепсические явления (тошнота, рвота). Противопоказаниями к применению метисазона являются тяжелые заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

Приведенные препараты относятся к синтетическим соединениям. Вместе с тем для противовирусной терапии применяют и *биогенные вещества*, особенно интерфероны.

Интерфероны используют для профилактики вирусных инфекций. Это группа соединений, относящихся к низкомолекулярным гликопротеинам, вырабатывается клетками организма при воздействии на них вирусов, а также ряда биологически активных веществ эндо- и экзогенного происхождения. Образуются интерфероны в самом начале инфекции. Они повышают устойчивость клеток к поражению вирусами. Характеризуются широким противовирусным спектром.

---

[1] Аденовирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам.

[2] Для неспецифической профилактики ОРВИ и гриппа используют амиксин — индуктор эндогенного интерферона.

Специфичностью действия в отношении отдельных вирусов не обладают, однако имеют выраженную видовую специфичность в отношении клеток макроорганизма. Резистентности к интерферонам у вирусов не возникает. Через несколько недель после выздоровления интерфероны в крови не обнаруживаются.

Интерфероны связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Механизм их противовирусного действия, по-видимому, обусловлен тем, что они вызывают образование рибосомами клеток макроорганизма ряда ферментов, которые ингибируют иРНК и ее трансляцию в вирусный белок. Это приводит к угнетению репликации вирусов.

Для интерферонов человека $t_{1/2}$ при внутривенном введении составляет 2–4 ч. Через гематоэнцефалический барьер интерфероны практически не проходят.

Известны 3 основных типа интерферонов: α (лейкоцитарный; IFN-α), β (фибробластный; IFN-β) и γ (иммунный интерферон, продуцируемый в основном Т-лимфоцитами; IFN-γ). В настоящее время методом генной инженерии получены все 3 разновидности интерферонов человека. В качестве противовирусных средств в основном используются препараты α-интерферонов (α-2a и α-2b), как естественных, так и рекомбинантных (интрон-А, роферон-А, алферон и др.). Место интерферонов в лечении вирусных инфекций требует уточнения. Отмечена более или менее выраженная эффективность интерферонов при герпетическом кератите, герпетических поражениях кожи и половых органов, ОРВИ, при опоясывающем лишае, вирусном гепатите В и С, при СПИДе. Применяют интерфероны местно и парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно).

Из побочных эффектов возможны повышение температуры, развитие эритемы и болезненность в месте введения препарата, отмечается прогрессирующая утомляемость. В больших дозах интерфероны могут угнетать кроветворение (развиваются гранулоцитопения и тромбоцитопения). Описаны отдельные случаи аллергических реакций.

Предложен препарат пегасис, представляющий собой конъюгат интерферона α-2a с бис-монометоксиполиэтиленгликолем. Вводят подкожно один раз в неделю. Рекомендован для лечения больных хроническим гепатитом С без цирроза или с компенсированным циррозом у взрослых.

Помимо противовирусного действия, интерфероны обладают антиклеточной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Показано, что они подавляют рост нормальных и опухолевых клеток. Очевидно, это связано с угнетением деления клеток. Иммунный интерферон (γ-интерферон, Т-интерферон), продуцируемый в основном Т-лимфоцитами, является цитокином. Он характеризуется антипролиферативной активностью, а также повышает активность макрофагов и цитотоксичность естественных клеток-киллеров.

Способностью вызывать образование интерферонов обладают не только вирусы, но и многие бактерии, риккетсии, экстракты грибов и плесеней, а также различные химические соединения. Некоторые интерфероногены используют в медицинской практике. Так, при вирусных инфекциях глаз иногда применяют интерфероноген полудан. По химическому строению он является полиаденилуридиловой кислотой. Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок, а также вводят субконъюнктивально.

Для введения внутрь создан индуктор эндогенного интерферона амиксин – низкомолекулярное синтетическое соединение из группы флуоренов. Он повышает продукцию интерферона Т-клетками. Является также иммуностимулятором и оказывает прямое противовирусное действие.

Применяется при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях, при гепатите A и B, нейровирусных инфекциях, герпесе, цитомегаловирусных инфекциях.

Переносится препарат хорошо. При 1–2-кратном применении побочные эффекты не возникают. При многократном введении он кумулирует. Широта химиотерапевтического действия невелика (коэффициент безопасности 2–4). Возможна индивидуальная непереносимость. Противопоказан при беременности.

Принципиально новым направлением является использование интерферона-β для лечения рассеянного склероза, который относится к группе хронических демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Встречается эта патология довольно часто, особенно в молодом возрасте, и быстро приводит к инвалидизации. Недавно для практического применения при рассеянном склерозе был предложен интерферон β-1b, полученный методом генной инженерии. Соответствующий препарат получил название бетаферон. Предпосылкой для испытания данного цитокина явились данные о том, что вирусы играют определенную роль (возможно, в качестве триггерного фактора) в развитии рассеянного склероза. Основой современного лечения этого заболевания является иммунотерапия. Однако среди комплекса применяемых средств только бетаферон оказался действительно эффективным препаратом. Он не излечивает больных, но заметно уменьшает частоту и тяжесть обострений и замедляет прогрессирование заболевания. Соответственно понижается частота госпитализации больных. Бетаферон – первое лекарственное средство для лечения ремиттирующего и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Вводят препарат подкожно. Дозируют в международных единицах.

Переносится он обычно хорошо, однако часто отмечаются реакции в месте его введения (покраснение кожи, боли). Поэтому следует менять места инъекций. Нередко возникают лихорадка, общая слабость, мышечные боли (гриппоподобное состояние). Иногда развиваются лимфопения, анемия, нейтрофилопения, тромбоцитопения. Возможны нарушения менструального цикла.

Для окончательного суждения об эффективности и безопасности бетаферона понадобятся более длительные и масштабные исследования.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Мидантан – *Midantanum*	Внутрь 0,1 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 г
Ремантадин – *Remantadinum*	Внутрь 0,05–0,1 г	Таблетки по 0,05 г
Идоксуридин – *Idoxuridine*	В полость конъюнктивы 2 капли 0,1% раствора	0,1% раствор
Оксолин – *Oxolinum*	В полость конъюнктивы 1–2 капли 0,1–0,2% раствора, 0,25% мазь; для смазывания слизистой оболочки носа 0,25–0,5% мазь; наружно 1–3% мазь	Порошок; 0,25%; 0,5%; 1%; 2% и 3% мазь
Ацикловир – *Acyclovir*	Внутрь 0,2 г; внутривенно 5–10 мг/кг; накожно 5% мазь	Таблетки по 0,2 г; 5% мазь в тубах по 5 г; 3% глазная мазь в тубах по 4,5 или 5 г; во флаконах по 0,25 г

Продолжение табл.

1	2	3
Валацикловир – *Valacyclovir*	Внутрь 0,5–1 г	Таблетки по 0,5 г
Ганцикловир – *Gancyclovir*	Внутривенные инфузии 0,005–0,006 г/кг	Лиофилизированный порошок во флаконах по 0,546 г ганцикловира натрия (соответствует 0,5 г ганцикловира основания)
Рибавирин – *Ribavirin*	Внутрь 0,2 г	Таблетки по 0,2 г
Зидовудин – *Zidovudine*	Внутрь 0,1–0,2 г	Капсулы по 0,1 г
Арбидол – *Arbidolum*	Внутрь 0,1–0,2 г	Таблетки по 0,025; 0,05 и 0,1 г
Амиксин – *Amixinum*	Внутрь 0,125–0,25 г	Таблетки по 0,125 г

Глава 31
ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Для лечения заболеваний, вызываемых патогенными простейшими, предложено значительное число противопротозойных препаратов. Основные представители этой группы химиотерапевтических средств названы в приводимой классификации.

1. Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии
   Хингамин Примахин
   Хлоридин Хинин
   Сульфаниламиды и сульфоны Мефлохин
2. Средства, применяемые при лечении амебиаза
   Метронидазол Хингамин
   Эметина гидрохлорид Тетрациклины
   Хиниофон
3. Средства, применяемые при лечении лямблиоза
   Метронидазол Фуразолидон Акрихин
4. Средства, применяемые при лечении трихомоноза
   Метронидазол Тинидазол Трихомонацид Фуразолидон
5. Средства, применяемые при лечении токсоплазмоза
   Хлоридин Сульфадимезин
6. Средства, применяемые при лечении балантидиаза
   Тетрациклины Мономицин Хиниофон
7. Средства, применяемые при лечении лейшманиозов
   Солюсурьмин Натрия стибоглюконат Метронидазол

31.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ

Во многих странах с жарким климатом малярия до сих пор остается одним из наиболее частых заболеваний. В нашей стране малярия встречается редко.

Возбудителями малярии являются плазмодии. Трехдневную малярию вызывают *Plasmodium vivax* и *P. ovale*, тропическую – *P. falciparum*, четырехднев-

ную – *P. malariae*. Наиболее частыми возбудителями малярии являются *P. vivax* и *P. falciparum*. Малярийный плазмодий имеет два цикла развития. Бесполый цикл (шизогония) проходит в организме человека, половой (спорогония) – в теле комара.

При укусе комара в организм человека попадают спорозоиты, быстро внедряющиеся в клетки печени. Там они проходят цикл развития (это так называемые преэритроцитарные формы плазмодия) и затем делятся, превращаясь в тканевые мерозоиты. Мерозоиты, попадая в кровь, проникают в эритроциты, где осуществляется развитие эритроцитарных форм. При созревании в них шизонта наступает его множественное деление (меруляция). Образующиеся при этом эритроцитарные мерозоиты (морулы) выходят в кровь и вновь внедряются в эритроциты, повторяя цикл шизогонии. Момент разрушения эритроцитов и выхода мерозоитов в кровь проявляется приступом лихорадки.

Из части эритроцитарных мерозоитов образуются мужские и женские половые клетки – гамонты. Их оплодотворение происходит только в теле комара. Половой цикл завершается образованием спорозоитов, которые при укусе со слюной комара попадают в кровь человека и дают начало новому бесполому циклу развития малярийного плазмодия.

При трех- и, возможно, четырехдневной малярии после окончания преэритроцитарного цикла часть тканевых мерозоитов вновь внедряется в клетки печени, где в течение длительного времени они повторяют циклы развития, не вызывая каких-либо клинических проявлений. Эти формы плазмодия получили название параэритроцитарных. Они обусловливают возобновление эритроцитарного цикла развития плазмодия и наступление отдаленных рецидивов. При тропической малярии параэритроцитарные формы отсутствуют.

Первоначально для химиотерапии малярии использовали хинин, выделенный из коры хинного дерева. Затем было создано значительное число синтетических препаратов.

По химическому строению противомалярийные средства подразделяют на следующие группы.

А. Производные хинолина

4-замещенные хинолины

Хингамин (хлорохин) Хинин Мефлохин

8-аминохинолины

Примахин

Б. Производные пиримидина[1]

Хлоридин (пириметамин)

См. химические структуры.

Противомалярийные средства отличаются друг от друга тропностью в отношении определенных форм развития плазмодия в организме человека (рис. 31.1). В связи с этим различают:

1) гематошизотропные средства (влияют на эритроцитарные шизонты);
2) гистошизотропные средства (влияют на тканевые шизонты);
   а) влияющие на преэритроцитарные (первичные тканевые) формы;
   б) влияющие на параэритроцитарные (вторичные тканевые) формы;
3) гамонтотропные средства (влияют на половые формы).

---

[1] К этой же группе относится препарат триметоприм, угнетающий дигидрофолатредуктазу малярийного плазмодия.

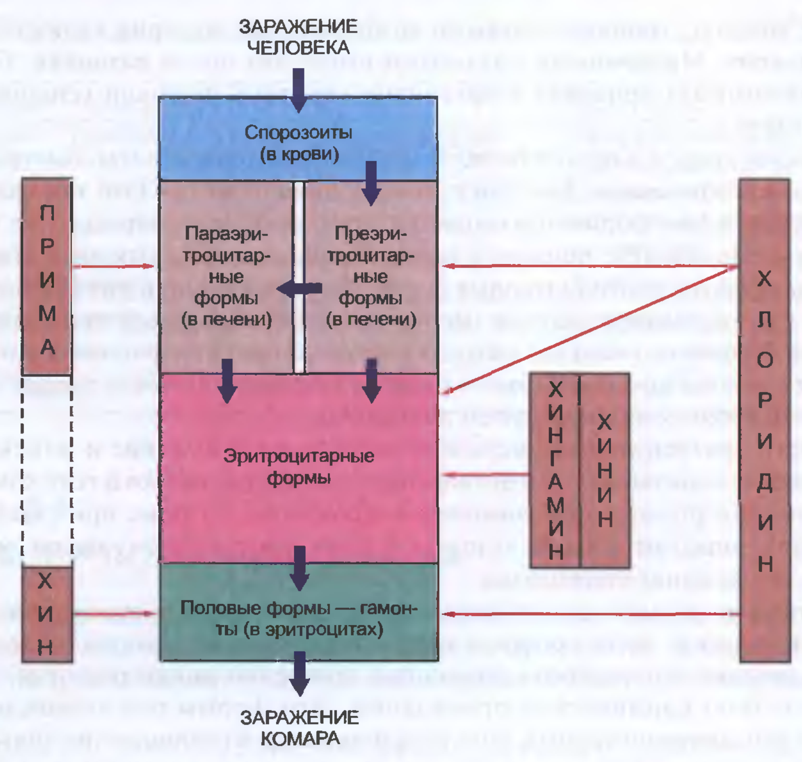


Рис. 31.1. Спектры действия противомалярийных средств.

Знание направленности действия противомалярийных средств имеет большое значение для их эффективного применения при лечении и профилактике малярии.

31.1.1. ГЕМАТОШИЗОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Особенно широко применяется хингамин (хлорохин, делагил, резохин). Он является производным 4-аминохинолина. Главное в его противомалярийном эффекте – гематошизотропное действие, направленное на эритроцитарные формы плазмодиев. В этом отношении он превосходит все другие противомалярийные препараты. В небольшой степени влияет на половые клетки *P. vivax*. Устойчивость плазмодиев к хингамину развивается сравнительно медленно[1].

Хингамин оказывает также амебицидное действие. Кроме того, у него имеются иммунодепрессивные и противоаритмические свойства.

Из желудочно-кишечного тракта хингамин всасывается быстро и почти полностью. При этом пути введения препарат накапливается в плазме крови в максимальных концентрациях через 1–2 ч. Около половины вещества вступает в связь с белками плазмы. В больших концентрациях хингамин обнаруживается и в тканях. Выделяется из организма медленно. Для снижения его концентрации в плазме на 50% требуется около 3 дней. Основной путь выведения хингамина и его метаболитов – через почки. Около 70% препарата выделяется в неизмененном

[1] В ряде стран Юго-Восточной Азии, Южной и Центральной Америки, Африки обнаружены штаммы *P. falciparum*, устойчивые к хингамину.

виде. Скорость элиминации возрастает в кислой среде и снижается при щелочной реакции мочи.

Применяют хингамин при всех видах малярии, а также при внекишечном амебиазе. Кроме того, он эффективен (очевидно, вследствие иммунодепрессивных свойств) при коллагенозах (например, при ревматизме и ревматоидном артрите). Назначают его также профилактически при нарушениях ритма сердца и при амилоидозе. Вводят хингамин обычно внутрь, иногда – парентерально.

При лечении малярии хингамин переносится хорошо. Побочные эффекты возникают главным образом при длительном его применении в больших дозах (при лечении коллагенозов). Они проявляются в виде дерматита, диспепсических явлений, головокружений. Тяжелым осложнением являются нарушения зрения (включая ретинопатию). Редко отмечаются лейкопения, угнетение функции печени. При длительном применении хингамина требуется контроль за состоянием зрения, функцией печени и кроветворением.

Аналогичными препаратами по фармакологическим свойствам и показаниям к применению являются галохин (циклохин), гидроксихлорохин (плаквенил), амодиахин (камохин).

К гематошизотропным средствам принадлежит также хлоридин (пириметамин). Он, являясь ингибитором дигидрофолатредуктазы, относится к веществам, нарушающим обмен дигидрофолиевой кислоты[1]. Характеризуется выраженным депонированием в тканях (но меньшим, чем у хингамина) и продолжительным эффектом. В связи с медленно развивающимся действием хлоридин применяют в основном с целью личной профилактики малярии. Устойчивость малярийных плазмодиев к данному препарату развивается довольно быстро. При тропической малярии, устойчивой к хингамину, комбинируют хлоридин с сульфаниламидами. Применяют хлоридин в сочетании с сульфаниламидами не только при малярии, но и при лечении токсоплазмоза.

Губительное действие на эритроцитарные шизонты оказывает алкалоид коры хинного дерева хинин. Он обладает сравнительно низкой противомалярийной активностью. Большим преимуществом хинина является быстрое развитие эффекта. Хинин характеризуется значительной токсичностью. При его применении часто наблюдаются разнообразные побочные эффекты (головокружение, нарушение слуха и зрения, угнетение функции почек, тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции).

Наибольший интерес хинин представляет для купирования и лечения тропической малярии, устойчивой к хингамину, а также при множественной устойчивости[2].

В качестве лекарственных препаратов используют хинина сульфат, гидрохлорид и дигидрохлорид.

К группе производных 4-хинолинметанола относится синтетический препарат мефлохин. Аналогично хинину он оказывает гематошизотропное действие. Характеризуется большой продолжительностью эффекта. $t_{1/2}$ > 6 дней (для хинина $t_{1/2}$ ~ 10 ч). Вводится только внутрь. Обладает раздражающим действием. Менее токсичен, чем хинин. Возможны диспепсические явления, кожная сыпь, головная боль, головокружение. При использовании препарата в больших дозах могут возникать неврологические нарушения, судороги.

---

[1] Этим механизмом действия обладает и бигумаль (прогуанил), иногда применяемый при резистентности плазмодиев к хингамину.

[2] Устойчивость ко многим противомалярийным средствам из разных химических групп.

Химические структуры некоторых противомалярийных средств

$\cdot 2H_3PO_4$

Хингамин

$\cdot HCl \cdot 2H_2O$

Хинина гидрохлорид

$\cdot 2H_3PO_4$

Примахин

Хлоридин

Гематошизотропной активностью обладают также сульфаниламиды и сульфоны. Их эффективность связана со способностью нарушать утилизацию малярийным плазмодием парааминобензойной кислоты.

Из сульфаниламидов применяют сульфазин, сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфален, сульфадоксин. Из группы сульфонов, известных в качестве противолепрозных средств, при лечении и профилактике малярии используют в основном диафенилсульфон (дапсон).

Гематошизотропная активность сульфаниламидов и сульфонов относительно невелика. Действие их развивается медленно. Отдельно эти препараты, как правило, не используют. Их назначают обычно в сочетании с другими противомалярийными средствами, например с хинином, ингибиторами дигидрофолатредуктазы (хлоридином, триметопримом и др.).

Нередко используют комбинированные препараты, например фансидар (хлоридин + сульфадоксин).

При устойчивости к хингамину иногда примсняют антибиотик тетрациклинового ряда доксициклин.

31.1.2. ГИСТОШИЗОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

К препаратам, подавляющим *преэритроцитарные формы плазмодиев*, относится уже рассмотренный хлоридин (см. рис. 31.1).

На *параэритроцитарные формы плазмодиев* оказывает губительное влияние производное 8-аминохинолина примахин. Он действует также на половые формы плазмодиев (гамонтоцидное действие). Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч. В организме препарат быстро подвергается химическим превращениям. Выделяется почками, преимущественно в виде метаболитов (в течение 1-х суток).

Основным показанием к применению являются предупреждение отдаленных рецидивов трехдневной малярии, а также распространения малярии через переносчика (вследствие гамонтотропного действия).

Из побочных эффектов возможны диспепсические явления, метгемоглобинурия, лейкопения, иногда агранулоцитоз. У лиц с определенным видом генетической энзимопатии (с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов) наступают острый гемолиз и гемоглобинурия.

Примахин можно сочетать с другими препаратами (одновременно и последовательно).

31.1.3. ГАМОНТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты, влияющие на половые клетки, могут оказывать как гамонтоцидное (примахин), так и гамонтостатическое (хлоридин) действие. При воздействии гамонтоцидных средств половые клетки плазмодиев гибнут в организме человека. Гамонтостатические средства лишь повреждают половые клетки, в результате чего нарушается процесс спорогонии (на разных стадиях).

31.1.4. ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

Противомалярийные средства применяют с целью профилактики и лечения малярии.

Личная химиопрофилактика имеет в виду предупреждение развития малярии у здорового человека при его пребывании в опасном по заболеваемости малярией районе. Идеальное средство должно было бы оказывать спорозоитоцидное действие. Однако таких препаратов нет, поэтому используют вещества, влияющие на преэритроцитарные (первичные тканевые) формы. Из таких препаратов был отмечен хлоридин. Чаще всего, с целью личной химиопрофилактики используют гематошизотропные средства хингамин, мефлохин, а также доксициклин[1], которые предупреждают наступление приступов лихорадки.

Лечение малярии обычно проводят с помощью вводимых внутрь гематошизотропных веществ, влияющих на эритроцитарные формы плазмодиев (хингамин и др.).

При лечении малярии, устойчивой к хингамину и аналогичным препаратам, во многих случаях хороший эффект дает применение хинина, хлоридина, сульфаниламидов и сульфонов.

Нередко назначают комбинации противомалярийных средств с разным механизмом действия.

При быстро развивающейся малярии, особенно при малярийной коме (осложнение тропической малярии), гематошизотропные вещества (например, хинин, хингамин) обычно вводят парентерально в больших дозах.

---

[1] Применяют также маларон (атоваквон + прогуанил).

Радикального излечения только гематошизотропные средства при трех- и четырехдневной малярии не дают, поскольку в связи с развитием параэритроцитарных форм возможны рецидивы заболевания. Поэтому с целью профилактики отдаленных рецидивов (межсезонная, или предэпидемическая, химиопрофилактика) необходимо дополнительно назначать препараты, имеющие тропность к параэритроцитарным формам (примахин). Исключением является тропическая малярия, плазмодии которой, как уже отмечалось, не имеют в цикле своего развития параэритроцитарных форм. Исходя из этого, тропическую малярию можно радикально вылечить одним хлоридином.

Основная задача общественной химиопрофилактики (коллективная эпидемическая химиопрофилактика) – предупреждение передачи малярии от больного человека. С этой целью назначают гамонтотропные средства (примахин, хлоридин). В этом случае в теле комара не образуются спорозоиты.

Таким образом, спектр противомалярийного действия препаратов в значительной степени определяет показания к их применению.

31.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМЕБИАЗА

Возбудителем амебиаза, имеющего очень широкое распространение в странах с жарким климатом, является *Entamoeba histolytica*. Амебиаз чаще всего поражает толстую кишку (амебная дизентерия). При этом амебы находятся как в просвете кишечника, так и в его стенке. Однако возможен и системный амебиаз с внекишечными очагами поражения. Распространяясь из кишечника по системе воротной вены, амебы могут вызывать гепатит и абсцессы печени. Иногда отмечаются абсцессы легких и других органов.

В зависимости от локализации возбудителя амебиаза требуются те или иные противоамебные средства. Они могут быть представлены следующими основными группами[1].

Амебициды, эффективные при любой локализации патологического процесса

Метронидазол

Амебициды прямого действия, эффективные преимущественно при локализации амеб в просвете кишечника

Хиниофон

Амебициды непрямого действия, эффективные при локализации амеб в просвете и в стенке кишечника

Тетрациклины

Тканевые амебициды, действующие на амеб в стенке кишечника и в печени

Эметина гидрохлорид

Тканевые амебициды, эффективные преимущественно при локализации амеб в печени

Хингамин

См. химические структуры.

Как отмечено в классификации, универсальным средством, эффективным при кишечном и внекишечном амебиазе, является метронидазол (см. подробно раздел 4 данной главы). Наименее эффективен он в отношении амеб, находящихся в просвете кишечника. Поэтому при амебной дизентерии его обычно сочетают с хиниофоном или йодохинолом. На цисты метронидазол не действует.

[1] За основу взята классификация, рекомендованная ВОЗ.

Большое значение для радикального излечения амебиаза, предупреждения рецидивов и реинфекции имеют амебициды, активно влияющие на амеб, находящихся в просвете кишечника. Такой направленностью действия обладает производное 8-оксихинолина хиниофон (табл. 31.1).

Таблица 31.1. Основная направленность действия противоамебных средств

Препарат	Средства, применяемые при кишечном амебиазе			Амебициды, применяемые при внекишечном амебиазе
	амебициды, действующие в просвете кишечника	амебициды, действующие в толще слизистой оболочки кишечника	средства, подавляющие бактериальную флору кишечника	
Метронидазол	+	+		+
Эметина гидрохлорид		+		+
Хиниофон	+			
Хингамин				+
Тетрациклины			+	

Хиниофон (ятрен) всасывается из желудочно-кишечного тракта лишь на 10–15%, поэтому в кишечнике создаются высокие концентрации вещества, необходимые для амебицидного действия.

Препарат малотоксичен. Из побочных эффектов типична диарея. Возможен неврит зрительного нерва.

Аналогичным хиниофону по структуре и направленности действия препаратом является йодохинол.

Довольно широкое распространение при лечении амебиаза получил алкалоид корня ипекакуаны (*Cephaelis ipecacuanha*) эметин. В качестве лекарственного препарата используют эметина гидрохлорид. Вводят его внутримышечно, так как при приеме внутрь он вызывает сильное раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (при этом нередко возникает рвота рефлекторного происхождения).

Действует эметин на амеб, локализованных как внекишечно (например, в печени, где вещество накапливается в высоких концентрациях), так и в стенке кишечника. На амеб, находящихся в просвете кишечника, препарат не влияет.

Выделяется эметин почками в течение длительного времени (более 1 мес). В связи с этим он кумулирует, что является основной причиной передозировки и развития токсических эффектов.

Побочные эффекты касаются сердечно-сосудистой системы (тахикардия, сердечные аритмии, боли в области сердца, гипотония), желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, рвота), нервно-мышечной системы (мышечная слабость, тремор, невралгия). Возможны нарушения со стороны почек и печени, поэтому во время лечения эметином обязателен периодический контроль функций сердца, почек и печени. При органических заболеваниях сердца и почек препарат противопоказан.

С целью воздействия на амебы, локализованные в печени, с успехом используют хингамин (см. раздел 1 данной главы), который накапливается в ткани печени в высоких концентрациях.

Все перечисленные препараты относятся к амебицидам, оказывающим прямое влияние на возбудителя амебиаза. Вместе с тем при лечении кишечного аме-

биаза можно воспользоваться тетрациклинами, практически не оказывающими прямого действия на амеб. Как известно, *Entamoeba histolytica* является анаэробом. Необходимые условия ее существования в кишечнике обеспечивают бактерии, поглощающие кислород. При использовании тетрациклинов кишечная флора подавляется, и это опосредованно неблагоприятно сказывается на росте и размножении амеб, находящихся в просвете и стенке кишечника. Такие препараты могут быть обозначены как противоамебные средства непрямого действия. По эффективности при амебиазе тетрациклины уступают амебицидам прямого действия.

При лечении острого амебиаза кишечника иногда применяют мономицин (вводят внутрь).

Во многих случаях при лечении амебиаза можно ограничиться применением метронидазола. Вместе с тем нередко используют комбинации веществ. Так, при амебной дизентерии целесообразно сочетать препараты, действующие в просвете кишечника, в его стенке, а также предохраняющие печень от попадания в нее амеб (например, метронидазол + хиниофон; эметина гидрохлорид + тетрациклин + хиниофон).

31.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЯМБЛИОЗА

Возбудителем лямблиоза является *Giardia (lamblia) intestinalis*. При наличии лямблий в кишечнике наблюдается его дисфункция (дуоденит, энтерит). Для лечения лямблиоза применяют метронидазол, аминохинол и фуразолидон (рис. 31.2; табл. 31.2). О метронидазоле см. в этой главе раздел 4, о фуразолидоне – главу 29.3.

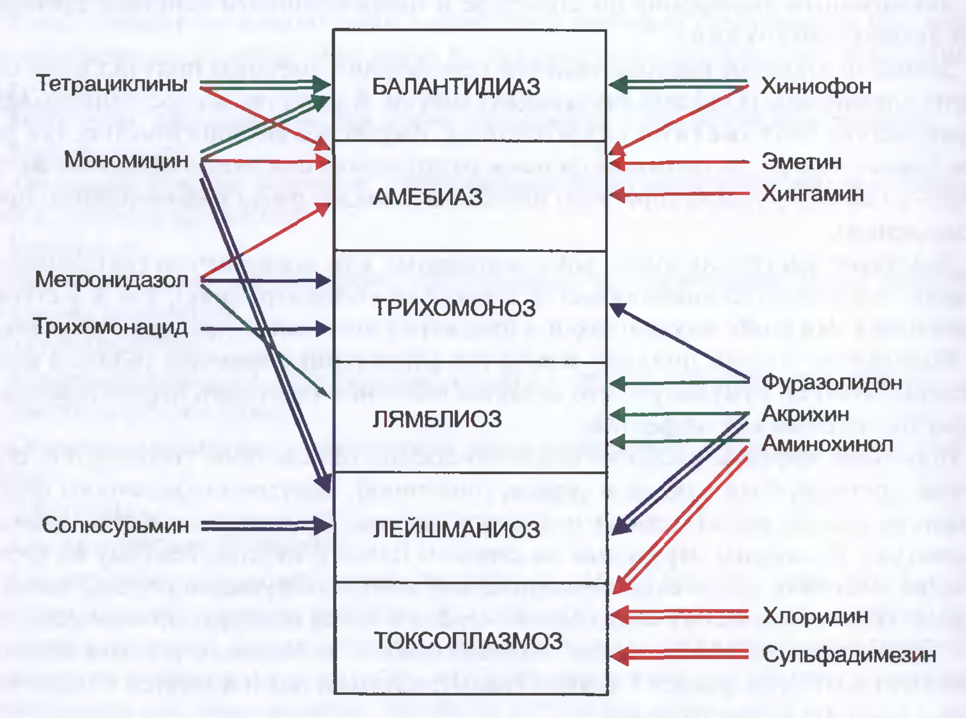


Рис. 31.2. Основные показания к применению ряда противопротозойных средств. Одинаковыми стрелками отмечена эффективность препаратов при определенных протозойных инфекциях.

Таблица 31.2. Фармакотерапия ряда заболеваний, вызываемых простейшими

Возбудитель	Заболевание	Препараты
1	2	3
Plasmodium vivax, P. ovale, P. falciparum, P. malariae	Малярия	Хингамин Хлоридин Хинин Мефлохин Примахин Фансидар Доксициклин Клиндамицин
Entamoeba histolytica	Амебиаз	Метронидазол Тинидазол Орнидазол (тиберал) Хиниофон Йодохинол Хингамин Эметина гидрохлорид Доксициклин Дилоксанид-фуроат Паромомицин
Giardia (lamblia) intestinalis	Лямблиоз	Метронидазол Тинидазол Аминохинол Фуразолидон Акрихин
Trichomonas vaginalis	Трихомоноз	Метронидазол Тинидазол Нитазол Орнидазол (тиберал) Трихомонацид Фуразолидон Хлоридин +сульфазин
Toxoplasma gondii	Токсоплазмоз	Хлоридин Сульфазин Пентамидин Клиндамицин Спирамицин
Balantidium coli	Балантидиаз	Тетрациклины Хиниофон Йодохинол Мономицин Метронидазол
Leishmania donovani, L. tropica и др.	Лейшманиоз	Солюсурьмин Натрия стибоглюконат Меглумин антимониат Метронидазол Кетоконазол Амфотерицин В Пентамидин Мономицин

Окончание табл.

1	2	3
Tripanosoma gambiense, T. rhodesiense	Сонная болезнь (южноафриканский трипаносомоз)	Меларсопрол Пентамидин Сурамин Эфлорнитин
Tripanosoma cruzi	Болезнь Чагаса (южноамериканский трипаносомоз)	Нифуртимокс Бензнидазол Примахин Пуромицин

Примечание. Для сведения приведены многие препараты, применяемые при лечении (для профилактики) заболеваний, вызванных простейшими. Некоторые препараты в тексте не упоминаются. В этом случае необходимо пользоваться дополнительной литературой и справочниками.

Аминохинол является производным хинолина. Он эффективен при лямблиозе, токсоплазмозе, кожном лейшманиозе, а также при некоторых коллагенозах. В большинстве случаев препарат переносится хорошо. Может вызывать диспепсические нарушения, головную боль, шум в ушах, аллергические реакции.

31.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИХОМОНОЗА

При трихомонозе, вызываемом *Trichomonas vaginalis* (проявляется кольпитом и вульвовагинитом у женщин, уретритом у мужчин), препаратом выбора является метронидазол.

Метронидазол (флагил, клион, трихопол, вагимид) – производное нитроимидазола (см. структуру). Он оказывает губительное влияние не только на трихомонад, но также на амеб и лямблий. Кроме того, метронидазол эффективен в отношении неспорообразующих анаэробов[1].

Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо. В организме в значительной степени подвергается химическим превращениям. Выводятся метронидазол, его метаболиты и конъюгаты в основном почками. Небольшие количества препарата выделяются слюнными железами, кишечником, а в период лактации – молочными железами.

Назначают метронидазол внутрь, местно (интравагинально)[2] и внутривенно[3]. Переносится препарат обычно хорошо. Из побочных эффектов чаще всего отмечаются диспепсические явления (нарушение аппетита, металлический привкус во рту, тошнота, диарея). Описаны нарушения со стороны ЦНС (тремор, нарушение координации), при появлении которых препарат отменяют. Возможны поражения кожи, слизистых оболочек.

---

[1] К неспорообразующим (облигатным) анаэробам относятся *Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus*.

[2] Выпускается также сочетание метронидазола с противогрибковым препаратом миконазола нитратом (клион D) в виде вагинальных таблеток.

[3] Для внутривенного введения выпускаются препараты метронидазола под названием «клион» (раствор для инфузии) и «метронидазола гемисукцинат». Используют их при инфекциях неспорообразующими анаэробами, при амебных асбцессах разной локализации, при тяжелом течении лямблиоза.

Химические структуры некоторых противопротозойных средств

Метронидазол

Хиниофон

Эметина гидрохлорид

Трихомонацид

Солюсурьмин

К группе нитроимидазолов, помимо метронидазола, относится также **тинидазол** (фасижин). Он обладает высокой эффективностью при трихомонозе, амебиазе и лямблиозе. Кроме того, оказывает бактерицидное действие в отношении ряда облигатных анаэробов. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. При применении тинидазола в плазме крови создаются более высокие концентрации, чем при применении метронидазола. Действует тинидазол продолжительнее последнего.

К препаратам, применяемым при трихомонозе, относится и **трихомонацид**. Является производным аминохинолина. Применяют его внутрь и местно. Оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки.

При трихомонозе эффективны также **нитазол** и **фуразолидон**.

31.5. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Возбудителем токсоплазмоза является *Toxoplasma gondii*. Имеются разные формы заболевания, которые сопровождаются поражением лимфатических узлов, кишечника, легких и других внутренних органов, глаз, ЦНС. Заражение токсоплазмами может быть причиной преждевременных родов, самопроизвольных абортов, уродств. Основными препаратами, которые применяют при этом заболевании, являются хлоридин (подробнее см. раздел 1) и сульфаниламиды (см. главу 29.2).

Следует учитывать, что хлоридин, угнетающий переход дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, не следует назначать в первой половине беременности (оказывает отрицательное влияние на плод). В этой ситуации с целью предупреждения инфицирования плода используют сульфаниламиды.

При токсоплазмозе применяют также пентамидин.

31.6. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАЛАНТИДИАЗА

Возбудителем балантидиаза является инфузория *Balantidium coli*, поражающая толстую кишку.

Лечение балантидиаза осуществляется в основном с помощью мономицина (см. главу 29.1), тетрациклинов (см. главу 29.1), хиниофона (см. главу 31.1).

31.7. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙШМАНИОЗОВ

Различают кожный лейшманиоз (один из возбудителей – *Leishmania tropica*) и висцеральный лейшманиоз (возбудитель – *Leishmania donovani*).

При лечении висцерального лейшманиоза (кала-азар) в нашей стране наиболее широко применяют препарат пятивалентной сурьмы солюсурьмин.

Вводят препарат парентерально. Большинство больных переносят его хорошо. Из побочных эффектов возможны тошнота, головная боль, кожные высыпания, редко агранулоцитоз. При передозировке солюсурьмина в качестве его антидота может быть использован унитиол.

Из препаратов пятивалентной сурьмы при лейшманиозе применяют также натрия стибоглюконат. Вводят его внутримышечно и внутривенно. Из отрицательных эффектов могут возникать рвота, нарушение аппетита, брадикардия, гипотензия, загрудинные боли.

Следует учитывать развитие устойчивости лейшманий к препаратам сурьмы.

Оба препарата сурьмы эффективны и при кожном лейшманиозе.

Местное лечение при кожном лейшманиозе заключается в пропитывании инфильтратов раствором акрихина.

Для резорбтивного действия используют антибиотик группы аминогликозидов мономицин, обладающий высокой противолейшманиозной активностью. Наряду с эффективностью при кожном лейшманиозе он характеризуется довольно широким спектром антибактериального действия. Оказывает отрицательное влияние на почки, иногда вызывает неврит слухового нерва. Менее токсичен, чем неомицин. При этой форме лейшманиоза применяют также метронидазол.

31.8. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИПАНОСОМОЗА

Возбудителями трипаносомоза являются *Tripanosoma gambiense* и *Tripanosoma rhodesiense*, вызывающие сонную болезнь, а также *Tripanosoma cruzi*, с которой связана болезнь Чагаса.

Из органических препаратов мышьяка при сонной болезни (распространена в Южной Африке) применяют меларсопрол, который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и является препаратом выбора при лечении этого заболевания. Кроме того, используют ароматический диамидин пентамидин и полианионное соединение сурамин. Однако последние два препарата не проникают в мозг, и поэтому их применяют на ранних стадиях болезни, когда в процесс еще не вовлечена ЦНС. Препараты довольно токсичны и вызывают много побочных эффектов.

При болезни Чагаса (Южная Америка) применяют примахин (см. противомалярийные средства), антибиотик пуромицин и ряд других препаратов.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Хингамин — *Chingaminum*	Внутрь, внутримышечно и внутривенно 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 г; ампулы по 5 мл 5% раствора
Хлоридин — *Chloridinum*	Внутрь 0,01 г	Порошок; таблетки по 0,005 и 0,01 г
Хинина гидрохлорид — *Chinini hydrochloridum*	Внутрь 0,25—0,5 г; подкожно 1 г; внутривенно 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,05 г; ампулы по 1 мл 50% раствора
Примахин — *Primachinum*	Внутрь 0,009 г	Таблетки по 0,003 и 0,009 г
Метронидазол — *Metronidazolum*	Внутрь 0,25—0,5 г; интравагинально 0,5 г	Таблетки по 0,25 и 0,5 г; суппозитории и таблетки вагинальные по 0,5 г
Хиниофон — *Chiniofonum*	Внутрь 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 г
Эметина гидрохлорид — *Emetini hydrochloridum*	Подкожно и внутримышечно 0,015 г	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Трихомонацид — *Trichomonacidum*	Внутрь 0,1—0,15 г; интравагинально 0,05 г	Таблетки и суппозитории вагинальные по 0,05 г
Мономицин — *Monomycinum*	Внутрь и внутримышечно 0,25 г; местно в виде 2—3% мази	Таблетки по 0,25 г; флаконы по 0,25 и 0,5 г (растворяют перед употреблением)
Солюсурьмин — *Solusurminum*	Внутривенно 0,05—0,075 г	Ампулы по 10 мл 20% раствора
Аминохинол — *Aminochinolum*	Внутрь 0,15 г	Порошок; таблетки по 0,025 и 0,05 г

Глава 32
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Патогенные и условно-патогенные грибы вызывают заболевания (микозы[1]), имеющие широкое распространение. В зависимости от возбудителя назначают препараты с соответствующим противогрибковым спектром действия. Кроме того,

[1] От греч. *mykes* — гриб.

большое значение при выборе препаратов имеют особенности их фармакокинетики и токсичность.

I. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами

1. При системных или глубоких микозах (кокцидиоидомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, бластомикоз)

Антибиотики – амфотерицин B, микогептин

Производные имидазола – миконазол, кетоконазол

Производные триазола – итраконазол, флуконазол

2. При эпидермомикозах (дерматомикозах)

Антибиотики – гризеофульвин

Производные N-метилнафталина – тербинафин (ламизил, тербизил)

Производные нитрофенола – нитрофунгин

Препараты йода – раствор йода спиртовой, калия йодид

II. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами (например, при кандидамикозе)

Антибиотики – нистатин, леворин, амфотерицин B

Производные имидазола – миконазол, клотримазол

Бис-четвертичные аммониевые соли – декамин

При системных микозах (гистоплазмозе, криптококкозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе) один из основных лечебных препаратов – амфотерицин B (амфостатин, фунгизон). Он является полиеновым антибиотиком, продуцируемым *Streptomyces nodosum*. На бактерии, риккетсии и вирусы не влияет. Обладает преимущественно фунгистатическим[1] эффектом, который связан с нарушением проницаемости клеточной мембраны грибов и ее транспортных функций. Избирательность противогрибкового действия амфотерицина B обусловлена тем, что он связывается с основным липидом клеточной стенки грибов эргостеролом (в клетках человека и бактерий основным липидом является холестерин). Устойчивость к амфотерицину B развивается медленно.

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается плохо, поэтому его назначают внутривенно. Через гематоэнцефалический барьер амфотерицин B не проникает, в связи с чем при необходимости его инъецируют под оболочки мозга. Кроме того, его вводят в полости тела, ингаляционно и используют местно. Из организма выделяется почками. Выведение препарата происходит очень медленно (за неделю 20–40%).

Амфотерицин B обладает высокой токсичностью. Последнее усугубляется тем, что он кумулирует. Побочные эффекты наблюдаются часто, многие из них довольно серьезны. При применении амфотерицина B возникают диспепсические явления, лихорадка, снижение артериального давления, нефротоксические эффекты, анемия, гипокалиемия, нейротоксические нарушения, тромбофлебит, разнообразные аллергические реакции.

Лечение амфотерицином B следует проводить в стационаре при регулярном контроле функции печени, почек, состава крови и содержания ионов калия в крови. При заболевании печени и почек амфотерицин B противопоказан.

---

[1] От лат. *fungus* – гриб.

Химические структуры некоторых противогрибковых средств

Нистатин

Амфотерицин В

Гризеофульвин

Декамин

Кетоконазол

Флуконазол

Тербинафин

Кислота ундециленовая

Близким к амфотерицину В по химической структуре и противогрибковому спектру является антибиотик микогептин. Продуцируется он актиномицетом *Streptoverticillium mycoheptinicum*. Назначают препарат внутрь и наружно.

Синтетические соединения – производные имидазола и триазола, применяемые для лечения системных микозов, изменяют синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Это нарушает функцию клеточной мембраны и угнетает репликацию грибов.

К производным имидазола для системного действия относятся миконазол, кетоконазол.

Миконазол вводят внутривенно, энтерально, редко – под оболочки мозга (через гематоэнцефалический барьер он проходит плохо). Парентерально миконазол используют при кокцидиоидомикозе, криптококкозе, паракокцидиомикозе, бластомикозе, а также при диссеминированном кандидамикозе. Миконазол применяют также местно при поражениях слизистой оболочки влагалища кандидами, при дерматомикозах. Препарат вызывает много побочных эффектов: тромбофлебит, тошноту, анемию, гиперлипидемию, гипонатриемию, редко лейкопению, аллергические реакции и др. Частые побочные эффекты миконазола ограничивают его применение. Препарат менее токсичен, чем амфотерицин В.

Кетоконазол принимают внутрь. Он хорошо всасывается из пищеварительного тракта и распределяется в большинстве тканей. Однако в ЦНС проходит плохо. Около 90% его связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется кетоконазол в печени. Выделяется почками и с желчью. $t_{1/2}$ ~ 8 ч. Применяют препарат при бластомикозе, гистоплазмозе, паракокцидиомикозе, онихомикозе, при поражении ряда слизистых оболочке *Candida*. Характеризуется значительной токсичностью. Обладает гепатотоксичностью. Могут возникать тошнота, рвота.

Из производных триазола для лечения системных микозов используют флуконазол, итраконазол.

Флуконазол (дифлукан, максосист) хорошо всасывается при энтеральном введении. В достаточных количествах проходит через гематоэнцефалический барьер. $t_{1/2}$ ~ 30 ч. Выводится почками в неизмененном виде. Применяют при менингите, вызванном грибами (например, при криптококкозе), при кокцидиоидомикозе, кандидамикозе. Побочные эффекты: диспепсические явления, угнетение функций печени, кожные высыпания и др.

К этой же химической группе относится итраконазол. Вводят его энтерально. Всасывается вполне удовлетворительно. Через гематоэнцефалический барьер не проходит. Метаболизируется препарат в печени. $t_{1/2}$ ~ 36 ч. Выделяется почками. Применяется при гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, кандидамикозе. Побочные эффекты: диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, угнетение функции печени, аллергические кожные высыпания.

Препараты, применяемые для лечения дерматомикозов[1], включают антибиотик гризеофульвин и группу синтетических препаратов.

---

[1] Дерматомикозы вызывает большая группа патогенных грибов (*Trichophyton violaceum, Microsporum lanosum, Achorion schonlein*, разные виды *Epidermophyton* и др.). Они поражают кожу, волосы и ногти.

Грибковые инфекции ногтей – *онихомикозы* – имеют особенно большое распространение. Они вызываются дерматофитами (часто *Trichophyton rubrum*), а также дрожжеподобными грибами (*Candida spp.*) и «недерматофитными» плесенями (*Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus spp.* и др.). Считается, что наиболее эффективны для лечения онихомикозов системные противогрибковые средства тербинафин (ламизил), тербизил, итраконазол (орунгал), кетоконазол (низорал), гризеофульвин. Кроме того, используется и местное лечение онихомикозов. Для этих целей рекомендованы микоспор, циклопирокс (батрафен), аморолфин (лоцерил), тиоконазол (тросил) и другие препараты (см. текст). При необходимости прибегают к комбинированному лечению противогрибковыми препаратами для системного и местного применения.

Гризеофульвин (грицин, грифульвин) продуцируется *Penicillium griseofulvinum*. По химическому строению отличается от других противогрибковых антибиотиков. Фунгистатическое действие гризеофульвина, по-видимому, связано с угнетением синтеза нуклеиновых кислот. На *Candida*, актиномицеты и другие грибы, вызывающие системные микозы, бактерии, риккетсии и вирусы он не влияет. При лечении дерматомикозов гризеофульвином устойчивости к нему не развивается.

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается хорошо. Через 4–5 ч в крови обнаруживаются максимальные концентрации вещества. Гризеофульвин накапливается в значительных количествах в клетках, формирующих кератин, поэтому образующийся роговой слой кожи, волосы и ногти приобретают устойчивость по отношению к грибам-дерматомицетам. Выделяется гризеофульвин из организма медленно. Снижение его концентрации в плазме крови на 50% происходит примерно через 20 ч. В организме бóльшая часть препарата метаболизируется (в печени). Образовавшиеся при этом соединения и неизмененный гризеофульвин выводятся почками и кишечником.

Назначают препарат внутрь для резорбтивного действия при дерматомикозах. Местно используют в мази в сочетании с диметилсульфоксидом (ДМСО). Рационально комбинировать лечение гризеофульвином с местным применением других противогрибковых средств (см. ниже).

Эффективным синтетическим препаратом является тербинафин (ламизил, тербизил). Он ингибирует синтез эргостерола, необходимого для формирования клеточной стенки грибов. Оказывает фунгицидное действие. Вводится внутрь. Накапливается в коже, подкожной жировой ткани, ногтевых пластинках. Метаболизируется в печени. Метаболиты выделяются почками. Применяется в основном при онихомикозе (при поражении ногтей). Эффективен также при других дерматомикозах (трихофитии, микроспории), при поражении кожи *Candida*, отрубевидном лишае. Из побочных эффектов при энтеральном введении препарата отмечаются тошнота, головная боль, кожная сыпь, иногда мышечные и суставные боли, редко неблагоприятное влияние на функцию печени. Применяют тербинафин и наружно в виде крема.

Местно при лечении грибковых заболеваний кожи используют ряд лекарственных средств: миконазол, клотримазол, препараты ундециленовой кислоты и ее солей (например, мази «Цинкундан», «Ундецин», микосептин), нитрофунгин, *препараты йода* и др.

Для лечения кандидамикозов[1] особенно часто применяют антибиотик нистатин (фунгистатин, микостатин). Продуцентом его является *Streptomyces noursei*. Как и амфотерицин В, относится к антибиотикам полиеновой структуры. Фунгистатическое и фунгицидное действие нистатина связано с нарушением проницаемости клеточной мембраны грибов типа *Candida*. Резистентность к нистатину при лечении кандидамикозов обычно не развивается. На бактерии препарат действует только в очень высоких концентрациях, что не имеет практического значения.

При поражении кандидамикозом желудочно-кишечного тракта нистатин назначают энтерально. Из кишечника он всасывается плохо. Применяют его также

---

[1] Возбудителем кандидамикозов обычно является *Candida albicans*. Чаще всего он поражает слизистые оболочки пищеварительного тракта, бронхов, половых органов, а также кожи. Микоз может быть локальным или диссеминированным.

местно. При септической форме нистатин эффективен при приеме внутрь лишь в очень высоких дозах, позволяющих создать в крови фунгистатические концентрации. В случае недостаточной эффективности нистатина при генерализованном кандидамикозе его заменяют амфотерицином В.

Переносится нистатин хорошо. Токсичность у него низкая. Из побочных эффектов иногда отмечаются диспепсические явления (тошнота, диарея).

При лечении кандидамикозов используют также леворин или его натриевую соль. Леворин относится к антибиотикам полиеновой группы. Продуцируется *Streptomyces levoris*. Более токсичен, чем нистатин. Чаще вызывает побочные эффекты. В некоторых случаях оказывает лечебное действие при неэффективности нистатина.

К этой же группе противогрибковых препаратов может быть отнесен клотримазол, который, как и миконазол, является производным имидазола. Применяется в основном местно при кандидамикозе, устойчивом к полиеновым антибиотикам. Токсичность препарата высокая, поэтому вводить его другими путями не следует.

При лечении кандидамикозов иногда назначают местно бис-четвертичное соединение декамин. Он обладает антибактериальным и фунгистатическим эффектами. Переносится хорошо.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Амфотерицин В – *Amphotericinum B*	Внутривенно капельно 250 ЕД/кг (через день); наружно мазь, содержащая в 1 г 30 000 ЕД; ингаляционно 5–10 мл раствора, содержащего в 1 мл 5000 ЕД	Порошок во флаконах по 50 000 ЕД для внутривенного введения (прилагается флакон с растворителем) и для ингаляции (без растворителя); мазь в тубах по 15 и 30 г, содержащая в 1 г 30 000 ЕД
Кетоконазол – *Ketoconazole*	Внутрь 0,2–0,4 г	Таблетки по 0,2 г
Флуконазол – *Fluconazole*	Внутрь и внутривенно 0,05–0,4 г	Капсулы по 0,05; 0,1; 0,15 и 0,2 г; 0,5% сироп; 0,2% раствор для внутривенного введения
Гризеофульвин – *Griseofulvinum*	Внутрь 0,125 г	Таблетки по 0,125 г
Тербинафин – *Terbinafine*	Внутрь 0,125–0,25 г; накожно 1% мазь	Таблетки по 0,125 и 0,25 г; 1% мазь
Нитрофунгин – *Nitrofungine*	Для наружного применения	Флаконы по 25 мл
Нистатин – *Nystatinum*	Внутрь, ректально и интравагинально 250 000–500 000 ЕД; наружно мазь, содержащая в 1 г 100 000 ЕД	Таблетки, покрытые оболочкой, по 250 000 и 500 000 ЕД; суппозитории ректальные и вагинальные по 250 000 и 500 000 ЕД; мазь в тубах по 15 и 30 г, содержащая в 1 г 100 000 ЕД
Леворин – *Levorinum*	Внутрь и за щеку 500 000 ЕД; наружно мазь, содержащая в 1 г 500 000 ЕД;	Таблетки по 500 000 ЕД; защечные таблетки по 500 000 ЕД;

Окончание табл.

1	2	3
	интравагинально 250 000–500 000 ЕД; для полосканий 0,2% взвесь	таблетки вагинальные по 250 000 ЕД; порошок для приготовления взвеси, применяемой наружно; мазь в тубах по 30 и 50 г, содержащая в 1 г 500 000 ЕД
Декамин – *Decaminum*	Под язык и за щеку 0,00015–0,0003 г; наружно 0,5–1% мазь	Карамель с содержанием 0,00015 г препарата; 0,5% и 1% мазь в тубах по 30 и 60 г

Глава 33
ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ (АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ) СРЕДСТВА

Частота заражения людей паразитическими червями – глистами (гельминтами)[1] очень велика. Возникающие при этом заболевания (гельминтозы) в зависимости от биологических особенностей и локализации возбудителя в одних случаях протекают без выраженной симптоматики, в других являются причиной анемии, поражения печени, легких, глаз, кровеносных сосудов.

По основной локализации гельминтов в организме человека различают кишечные и внекишечные гельминтозы, возбудителями которых могут быть круглые черви (нематоды), а также плоские черви – ленточные (цестоды) и сосальщики (трематоды).

Лечение гельминтозов заключается в освобождении организма от гельминтов (так называемая дегельминтизация). Поскольку каждое из противоглистных средств активно в отношении определенных гельминтов, лечению гельминтоза должно предшествовать точное установление возбудителя заболевания.

33.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

При нематодозе кишечника – аскаридозе – основными препаратами являются мебендазол (вермокс), пирантела памоат, левамизол (декарис).

Производное имидазола мебендазол оказывает угнетающее действие в отношении большинства круглых гельминтов (особенно активен при трихоцефалезе, аскаридозе и энтеробиозе). Подавляет утилизацию гельминтами глюкозы и парализует их. Оказывает губительное действие на яйца власоглава, аскарид и анкилостом. Всасывается из кишечника плохо (10%). Тем не менее в больших дозах может быть использован для лечения внекишечных гельминтозов – трихинеллеза и эхинококкоза. Быстро метаболизируется в печени. Метаболиты выделяются в основном почками в течение 24–48 ч. Переносится препарат хорошо. Побочные эффекты редки (иногда возникают диспепсические явления, головная боль, кожные аллергические реакции, боли в области живота и др.).

[1] От греч. *helmins* – червь.

Значительный интерес представляет бензимидазольное производное альбендазол (зентал). Препарат обладает широким спектром антигельминтного действия. Он эффективен при лечении кишечных нематодозов, а также при эхинококкозе и цистицеркозе. Блокирует захват гельминтами глюкозы, что приводит к их параличу. Оказывает губительное действие и на яйца аскарид, анкилостом и власоглава. Хорошо и быстро всасывается в кишечнике. $t_{1/2}$ = 8–9 ч. Метаболизируется в печени (образуются его сульфоксид и другие метаболиты). Выделяются метаболиты в основном почками. При кратковременном применении (1–3 дня) побочные эффекты выражены в небольшой степени и наблюдаются относительно редко. Могут отмечаться головная боль, диарея, головокружение, бессонница и т.д. При длительном приеме (при лечении эхинококкоза курс длится 3 мес) возможны более выраженные и серьезные осложнения (лейкопения, абдоминальные боли, алопеция, рвота, кожные высыпания).

При инвазии круглыми гельминтами с успехом используется пирантела памоат. Он нарушает нервно-мышечную передачу, ингибирует холинэстеразу и вызывает у гельминтов спастический паралич. Влияет на многих круглых гельминтов (табл. 33.1). Плохо всасывается из пищеварительного тракта (до 50%). Наиболее часто применяется при аскаридозе, энтеробиозе и анкилостомидозе. Переносится препарат хорошо. Побочные эффекты наблюдаются редко и выражены в небольшой степени (снижение аппетита, головная боль, тошнота, диарея).

Высокой эффективностью при аскаридозе обладает левамизол (декарис). Дегельминтизация обусловлена тем, что препарат парализует гельминтов. Связано это с деполяризацией их мышц. Кроме того, левамизол ингибирует фумаратредуктазу и таким путем нарушает метаболизм гельминтов. Однократное введение левамизола обеспечивает дегельминтизацию у 90–100% пациентов независимо от степени инфицирования. В применяемых дозах левамизол практически не вызывает побочных эффектов.

Менее эффективен левамизол при анкилостомидозе и стронгилоидозе. Анкилостомы выделяются в частично переваренном виде. Положительное лечебное действие описано и в отношении таких внекишечных гельминтозов, как филяриатоз (вызванный *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi*), однако в этом случае левамизол заметно уступает дитразину.

При аскаридозе и энтеробиозе достаточно широко применяют пиперазин и его соли (адипинат, гексагидрат). Чаще всего используют пиперазина адипинат. На нематод пиперазин оказывает парализующее действие. Последнее препятствует их активному продвижению по кишечнику, а также проникновению в желчные ходы. Кроме того, при этом создаются благоприятные условия для выведения гельминтов из кишечника. Выделяются они в живом состоянии. Всасывается пиперазин из кишечника хорошо. Препарат и продукты его превращения выделяются преимущественно почками.

Основное показание к применению – аскаридоз. Эффективность его при этой разновидности нематодозов очень высока: дегельминтизация достигает 90–100% (в этом плане препарат незначительно уступает левамизолу). Кроме того, пиперазин с успехом применяют при лечении энтеробиоза (инвазия острицами).

Пиперазин является малотоксичным препаратом. Он хорошо переносится больными. Побочные эффекты (диспепсические явления, головная боль) относительно редки и скоропреходящи.

Активным препаратом этой группы является также моно-четвертичное аммониевое соединение нафтамон (бефения гидроскинафтоат, алкопар). У гельминтов он вызывает контрактуру мышц, которая сменяется параличом. Из желудочно-

Таблица 33.1. Основные препараты, применяемые при некоторых кишечных ге зах

Гельминтозы (в скобках даны названия соответствующих гельминтов)	Препарат									
	мебендазол	пирантела памоат	альбендазол	левамизол	пиперазина адипинат	нафтамон	пирвиния памоат	празиквантель	фенасал	трихлорофен
Нематодозы										
Аскаридоз (аскариды – *Ascaris lumbricoides*)	+	+	+	+	+	+				
Энтеробиоз (острицы – *Enterobius vermicularis*)	+	+	+		+		+			
Трихоцефалез (власоглав – *Trichocephalus trichiurus*)	+		+							
Анкилостомидоз (анкилостомы – *Ancylostoma duodenale, Necator americanus*)	+	+	+	+		+				
Стронгилоидоз (кишечные угрицы – *Strongyloides stercoralis*)	±		+		+/±			+		
Трихостронгилоидоз (трихостронгилиды – сем. *Trichostrongylide*)		+	+	+	+	+				
Цестодозы										
Дифиллоботриоз (широкий лентец – *Diphyllobothrium latum*)								+	+	+
Тениоз (вооруженный цепень – *Taenia solium*)								+		+
Тениаринхоз (невооруженный цепень – *Taenia saginata*)								+	+	+
Гименолепидоз (карликовый цепень – *Hymenolepis nana*)								+	+	+
Трематодозы										
Метагонимоз (метагонимы – *Metagonimus yokogawai*)								+		

кишечного тракта нафтамон всасывается плохо. Применяют его в основ лечении анкилостомидоза и аскаридоза. При аскаридозе он менее эффекти левамизол и пиперазин. Препарат обладает легким послабляющим эф

При лечении стронгилоидоза (инвазия кишечными угрицами) и энте с успехом применяют моно-четвертичное аммониевое соединение пирви моат (ванкин, ванквин).

При кишечных цестодозах нашли применение празиквантель, фенас ноакрихин (см. табл. 33.1).

Широким спектром антигельминтного действия обладает празик (билтрицид). Он высокоэффективен при кишечных цестодозах, а та

Химические структуры некоторых противоглистных средств

Мебендазол

Празиквантель

Пиперазина адипинат

Фенасал

Нафтамон

Дитразина цитрат

Антимонила-натрия тартрат

Хлоксил

Битионол

внекишечных трематодозах и цистицеркозе (табл. 33.2). По химическому строению может быть отнесен к производным пиразиноизохинолина. Нарушает обмен кальция у гельминтов, что приводит к нарушению функции мышц и параличу.

Хорошо всасывается при энтеральном введении. Быстро метаболизируется в печени. $t_{1/2}$ = 60–90 мин. Метаболиты выделяются в основном почками.

Переносится препарат хорошо. Побочные эффекты выражены в небольшой степени (диспепсические явления, головная боль, головокружение и др.).

Фенасал (никлозамид) угнетает окислительное фосфорилирование у цестод и парализует их. Кроме того, он снижает устойчивость ленточных гельминтов к протеолитическим ферментам пищеварительного тракта, которые разрушают цестоды. В связи с этим препарат не рекомендуется применять при тениозе, возбудителем которого является вооруженный (свиной) цепень, так как при этом может возникнуть цистицеркоз[1].

Из желудочно-кишечного тракта всасывается лишь незначительная часть введенного препарата.

Применяют фенасал при кишечных цестодозах, вызываемых широким лентецом, невооруженным (бычьим) цепнем, карликовым цепнем. При последующем приеме солевых слабительных эффективность фенасала снижается. Переносится фенасал хорошо. Серьезных побочных эффектов не вызывает. Иногда отмечаются диспепсические явления.

При лечении цестодозов в качестве резервного препарата иногда используют аминоакрихин. Он менее токсичен, чем близкий по химическому строению акрихин. По эффективности уступает фенасалу. Обладает раздражающим эффектом. У части пациентов вызывает тошноту, рвоту. При тениозе может провоцировать развитие цистицеркоза. Поэтому при заражении вооруженным цепнем аминоакрихин не рекомендуется.

В отдельных случаях цистицеркоза может быть эффективен мебендазол.

При лечении кишечных цестодозов нередко используют комбинации указанных средств.

Для терапии кишечного трематодоза (метагонимоза) используют празиквантель. Кроме того, применяют четыреххлористый этилен (перхлорэтилен). Последний эффективен и при анкилостомидозе. Из кишечника он всасывается в небольшой степени. В период подготовки и проведения дегельминтизации и 1–2 дня спустя дают пищу, богатую углеводами (без жиров; противопоказаны алкогольные напитки). После приема препарата через 15–30 мин принимают солевое слабительное.

33.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

Из внекишечных нематодозов (см. табл. 33.2) наиболее распространенными являются разные филяриатозы (включая онхоцеркоз, при котором поражаются глаза, часто вплоть до слепоты).

К препаратам, губительно действующим на микрофилярии, относится дитразина цитрат (диэтилкарбамазина цитрат, лоскуран). Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация его в плазме крови накапливается через 3 ч. Выделяется почками в виде метаболитов и частично в неизмененном виде в течение первых 2 сут.

Применяют внутрь при ряде филяриатозов разной локализации. Побочные эффекты (головная боль, слабость, тошнота, рвота) довольно часты, но быстро проходят. Возможно, часть из них связана с разрушением филярий и действием продуктов их распада.

---

[1] При переваривании члеников свиного цепня из них выходят зародыши (онкосферы). Они проникают через стенку кишечника и с током крови разносятся по разным тканям и органам, где из них развиваются цистицерки. Последние являются одной из личиночных стадий свиного цепня.

Таблица 33.2. Основные препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах

Гельминтозы (в скобках даны названия соответствующих гельминтов и их локализация)	Препарат								
	ивермектин	дитразин	мебендазол	празиквантель	антимонила натрия тартрат	хлоксил	битионол	эметина гидрохлорил	альбендазол
Нематодозы									
Филяриатоз (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* – лимфатическая система; *Loa loa* – подкожная клетчатка; *Onchocerca volvulus* – подкожная клетчатка, ткани глаза)	+	+							
Трихинеллез (*Trichinella spiralis* – мышцы, кишечник)			+						
Трематодозы									
Шистосомоз (бильгарциоз; *Schistosoma mansoni, S. haematobium, S. japonicum* – кровеносные сосуды)				+	+				
Фасциолез (*Fasciola hepatica* – печень, желчный пузырь)						+	+		
Описторхоз (*Opisthorchis felineus* – печень, поджелудочная железа)				+	+	+			
Клонорхоз (*Clonorchis sinensis* – печень, поджелудочная железа)				+	+	+			+
Парагонимоз (*Paragonimus westermani* – легкие, мозг, лимфатические узлы и др.)				+		+	+	+	
Цестодозы									
Цистицеркоз (*Cysticercus cellulosae* – цистицеркоидная стадия *Tenia solium* – мышцы, мозг, ткани глаза и др.)			±	+					+
Эхинококкоз (*Echinococcus granulosis, E. multilocularis* – печень, легкие, мозг и другие ткани)			+						+

Препарат ивермектин также используется при данной патологии. Он является полусинтетическим макроциклическим лактоновым соединением. Продуцируется актиномицетами *Streptomyces avermitilis.* Парализует круглые гельминты, открывая хлорные каналы, регулируемые глутаматом. Подавляет жизнедеятельность филярий и стронгилоид. Наиболее эффективен при терапии онхоцеркоза, особенно при поражении глаз. Побочные влияния (лихорадка, сонливость, слабость, головокружение, головная боль, гипотензия, бронхоспастические и другие проявления) связаны как с неблагоприятным действием самого препарата, так и с массовой гибелью микрофилярий.

В отношении возбудителя трихинеллеза, поражающего мышцы и кишечник, некоторый эффект дают производные бензимидазола (мебендазол).

Внекишечные трематодозы вызывают многие гельминты. Наиболее часто встречаются шистосомозы (бильгарциозы), при которых поражаются кровеносные сосуды и нарушаются функция и структура различных органов: печени, селезенки, кишечника, мочеполового тракта и др. Основным средством лечения шистосо-

мозов является празиквантель (билтрицид). Он эффективен и при ряде других внекишечных трематодозов (см. табл. 33.2). При шистосомозах применяют также препарат сурьмы антимонила натрия тартрат (винносурьмянонатриевая соль). Вводят его внутривенно (медленно). Препарат токсичен и часто вызывает побочные эффекты. Наиболее серьезны нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, стойкая рвота, артриты, анафилактическая реакция. Антимонила натрия тартрат противопоказан при заболеваниях печени, недостаточности сердца, беременности. При отравлении препаратом в качестве его антидота используют унитиол.

Кроме того, при лечении шистосомозов применяют ниридазол, вводимый внутрь.

При трематодозах печени эффективен и хлоксил. Его назначают внутрь (после еды) при фасциолезе, описторхозе и клонорхозе, вызываемыми разными видами двуусток. За 1–2 дня до лечения и в период применения хлоксила (2 дня) ограничивают прием жиров и исключают алкогольные напитки. Переносится хлоксил, как правило, хорошо. Могут возникать головокружение, ощущение легкого опьянения, сонливость, боли в области печени (последнее устраняется применением спазмолитических и желчегонных средств). Аллергические реакции, по-видимому, связаны с действием продуктов распада гельминтов. Противопоказан хлоксил при заболеваниях печени, декомпенсации сердца, беременности.

При лечении фасциолеза наибольшей эффективностью обладают битионол и эметина гидрохлорид (вводят подкожно).

При парагонимозе препаратом выбора является битионол (принимают внутрь). Из побочных эффектов иногда наблюдается диарея.

В отношении фармакотерапии **цестодозов**, имеющих внекишечную локализацию, ситуация изменилась, так как появились первые эффективные препараты. Так, при эхинококкозе положительный результат дает применение указанных выше имидазольных производных альбендазола и мебендазола.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Мебендазол – *Mebendazolum*	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,1 г
Пиперазина адипинат – *Piperazini adipinas*	Внутрь 1,5–2 г	Таблетки по 0,2 и 0,5 г
Нафтамон – *Naphthammonum*	Внутрь 5 г (10 таблеток)	Таблетки, покрытые оболочкой (таблетки нафтамона «К»), по 0,5 г; таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,5 г
Фенасал – *Phenasalum*	Внутрь 2 г	Таблетки по 0,25 г
Аминоакрихин – *Aminoacrichinum*	Внутрь 0,3–0,4 г	Порошок; таблетки (драже) по 0,1 г
Дитразина цитрат – *Ditrazini citras*	Внутрь 0,002 г/кг	Порошок; таблетки по 0,05 и 0,1 г
Празиквантель – *Praziquantel*	Внутрь 0,025–0,04 г/кг	Таблетки по 0,6 г
Антимонила натрия тартрат – *Stibii et Natrii tartras*	Внутривенно 0,001–0,0012 г/кг (в виде 1% раствора)	Порошок
Хлоксил – *Chloxylum*	Внутрь по 0,06 г/кг	Порошок

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Глава 34

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ (ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ) СРЕДСТВА[1]

Лекарственные средства занимают важное место в лечении злокачественных новообразований. В медицинскую практику вошли многие препараты, которые эффективны не только при заболеваниях крови (гемобластозах), но и при истинных опухолях. К сожалению, имеющиеся противоопухолевые средства недостаточно совершенны. Как правило, они обеспечивают только ремиссию и лишь при некоторых опухолевых заболеваниях (например, при хорионэпителиоме матки, остром лимфолейкозе у детей, лимфогранулематозе, злокачественных опухолях яичка, раке кожи без метастазов) путем применения ряда препаратов можно добиться полного излечения (табл. 34.1).

Таблица 34.1. Чувствительность со́лидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современным методам лекарственного лечения[1]

Возможно излечение с помощью химиотерапии	Химиотерапия дает высокую частоту регрессии и продление жизни; излечение наступает менее чем у 10% больных	Достигается регрессия опухоли у 20—50% больных, редко — продление жизни	Малочувствительны к химиотерапии
Хориоэнэпителиома матки	Острые лейкозы	Рак желудка и толстой кишки	Немелкоклеточный рак легкого
Опухоль Беркитта	Миеломная болезнь	Хронические лейкозы	Рак пищевода
Острый лимфобластный лейкоз у детей	Эритремия Саркома Юинга	Нейробластома у детей Меланома	Рак печени Рак поджелудочной железы
Злокачественные опухоли яичка	Рак предстательной железы	Рак молочной железы[2]	Рак щитовидной железы
Лимфогранулематоз	Рак яичников Рак легкого (мелкоклеточный) Рак тела матки Опухоль Вильмса Эмбриональная рабдомиосаркома у детей Лимфосаркомы Ретинобластома	Плоскоклеточный рак головы и шеи Рак гортани Рак мочевого пузыря Саркома мягких тканей Остеогенная саркома[2] Глиобластома Кортикостерома	Рак почки Рак шейки матки Рак влагалища

[1] Из доклада комитета экспертов ВОЗ.
[2] Излечение в случае применения адъювантной (после хирургического и лучевого лечения) и неадъювантной (до хирургического и лучевого лечения) химиотерапии при локализованных (операбельных) формах.

---

[1] Нередко используют термины «химиотерапия рака», «химиотерапевтические средства для лечения опухолей», хотя по существу такое обозначение противоопухолевых средств необоснованно, так как лечебное применение любого фармакологического средства является химиотерапией.

Одним из лимитирующих моментов в лекарственном лечении злокачественных новообразований является привыкание опухолевых клеток к препаратам. Процесс привыкания можно до известной степени замедлить путем комбинированного применения препаратов с разной структурой и неодинаковым механизмом действия.

Существенным недостатком большинства современных препаратов является также малая избирательность действия в отношении опухолевых клеток. Обычно применение цитотоксических средств сопровождается серьезными побочными и токсическими эффектами. При этом особенно сильно страдают активно пролиферирующие ткани (костный мозг, слизистая оболочка кишечника). Отрицательно влияют многие препараты и на половые железы (могут вызывать стерильность). Ряд антибиотиков с противоопухолевой активностью обладают кардиотоксическим эффектом. У препаратов платины выражено нефротоксическое действие. Цитотоксические препараты часто вызывают тошноту и рвоту. Однако при использовании препаратов в терапевтических дозах побочные эффекты обычно обратимы.

Противобластомные цитотоксические средства обладают также иммунодепрессивным, мутагенным и тератогенным эффектами.

В ряде случаев для уменьшения токсического действия и повышения эффективности препаратов их вводят внутриартериально непосредственно к опухоли. При этом целесообразно уменьшить венозный отток от пораженных тканей, что повышает длительность контакта веществ с опухолевыми клетками и снижает выраженность неблагоприятных влияний, связанных с резорбтивным действием веществ. Из этих же соображений иногда прибегают к перфузии растворами противобластомных препаратов той области, где локализована опухоль.

Противопоказаниями к применению большинства противоопухолевых средств являются угнетение кроветворения, острые инфекции, выраженное нарушение функции печени и почек.

В последние годы в качестве компонентов комбинированной химиотерапии опухолевых заболеваний стали включать иммуностимулирующие средства (интерфероны и др.), интерлейкины и прочие вспомогательные средства. В ряде случаев это дает благоприятный эффект.

Естественно, что противоопухолевые препараты назначают в случаях, когда этот метод лечения может дать лучший эффект, чем другие. Современная химиотерапия опухолевых заболеваний основана на комбинированном применении (одновременном или последовательном) противоопухолевых средств из разных групп. Часто химиотерапию сочетают с хирургическим удалением опухоли и лучевой терапией.

Вещества, применяемые в качестве противобластомных средств, могут быть представлены следующими группами.

I. Алкилирующие соединения

1. Хлорэтиламины — эмбихин, сарколизин, допан, хлорбутин, циклофосфан, проспидин

2. Этиленимины — тиофосфамид

3. Производное метансульфоновой кислоты — миелосан

4. Производные нитрозомочевины — нитрозометилмочевина, ломустин, кармустин, нимустин

5. Триазины — дакарбазин, прокарбазин

6. Соединения платины — цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин

Химические структуры некоторых алкилирующих средств

$CH_3-N(CH_2-CH_2Cl)_2 \cdot HCl$

Эмбихин

Допан

$HO-C(=O)-CH(NH_2)-CH_2-C_6H_4-N(CH_2-CH_2Cl)_2 \cdot HCl$

Сарколизин

$\cdot H_2O$

Циклофосфан

$HO-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-C_6H_4-N(CH_2-CH_2Cl)_2$

Хлорбутин

Тиофосфамид

$CH_2-CH_2-O-SO_2-CH_3$
$CH_2-CH_2-O-SO_2-CH_3$

Миелосан

$H_2N-C(=O)-N(N=O)-CH_3$

Нитрозометилмочевина

$(H_3N)_2Pt^{++}Cl^-_2$

Цисплатин

II. Антиметаболиты

1. Антагонисты фолиевой кислоты – метотрексат

2. Антагонисты пурина – меркаптопурин

3. Антагонисты пиримидина – фторурацил, фторафур, цитарабин

III. Антибиотики с противоопухолевой активностью

1. Актиномицины – дактиномицин

2. Антрациклины – рубомицин, доксорубицин, карминомицин

3. Флеомицины – блеомицин, блеомицетин

4. Производные ауреоловой кислоты – оливомицин

5. Разного химического строения – брунеомицин, митомицин

IV. Препараты растительного происхождения

1. Алкалоиды барвинка розового – винбластин, винкристин

2. Алкалоиды тисового дерева (таксаны) – таксол, таксотер

3. Подофиллотоксины, выделяемые из подофилла щитовидного, – этопозид, тенипозид

4. Алкалоиды безвременника великолепного – колхамин, колхицин

V. Ферментный препарат – L-аспарагиназа

VI. Гормоны и их антагонисты

1. Андрогены – тестостерона пропионат, медротестрона пропионат, тетрастерон

2. Эстрогены – диэтилстильбэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол

3. Гестагены – оксипрогестерона капронат, медроксипрогестерона ацетат

4. Антагонисты эстрогенов – тамоксифен, торемифен

5. Антагонисты андрогенов – флутамид, андрокур

6. Агонисты гипоталамического гормона, стимулирующего высвобождение гонадотропных гормонов, — гозерелин, лейпрорелин

7. Ингибиторы ароматазы — аминоглютетимид, летрозол

8. Глюкокортикоиды — преднизолон, дексаметазон

VII. Цитокины

1. Интерфероны — α-интерферон

2. Интерлейкины — альдеслейкин

VIII. Моноклональные антитела — герцептин и др.

Таким образом, количество препаратов с противоопухолевой активностью очень велико. Задача клинициста состоит в том, чтобы выбрать для каждого конкретного пациента наиболее целесообразные препараты и определить необходимый лечебный курс.

Большинство противобластомных средств вызывает ряд побочных эффектов, лимитирующих их применение. Чтобы в какой-то степени нивелировать эти осложнения или предупредить их, используется целый комплекс *вспомогательных средств*, применяемых при химиотерапии опухолевых заболеваний. К ним относятся следующие группы:

I. Средства, стимулирующие кроветворение, — колониестимулирующие факторы

1. Стимуляторы лейкопоэза — лейкомакс, молграмостим, филграстим

2. Стимуляторы эритропоэза — эритропоэтин

II. Противорвотные средства — ондансетрон, трописетрон, метоклопрамид

III. Средства, повышающие иммунную защиту организма, — интерфероны, интерлейкины, препараты тимуса, левамизол

IV. Средства, подавляющие проявления карциноидного синдрома, при злокачественных нейроэндокринных опухолях — октреотид

V. Средства, препятствующие остеопорозу при метастазах опухолей в кости, — бисфосфонаты (памидронат, клодронат, золедронат[1] и др.)

Кроме того, применяются кардиопротекторные, цитопротекторные средства, вещества, защищающие мочевыводящие пути от повреждения отдельными противоопухолевыми препаратами (их метаболитами) и др.

34.1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

К алкилирующим средствам относятся препараты разных групп химических соединений (см. классификацию и структуры).

Относительно механизмов взаимодействия алкилирующих средств с клеточными структурами существует следующая точка зрения. На примере хлорэтиламинов (*а*) показано, что в растворах и биологических жидкостях они отщепляют ионы хлора. При этом образуется электрофильный карбониевый ион, который переходит в этиленимоний (*в*).

Последний также образует функционально активный карбониевый ион (*г*), взаимодействующий, согласно имеющимся представлениям, с нуклеофильными структурами[2] ДНК (с гуанином, фосфатными, аминосульфгидрильными группа-

---

[1] Синоним: зомета.

[2] Нуклеофильные (электронодонорные) группировки отдают электроны электрофильному (электроноакцепторному) атому углерода, образуя с ним ковалентную связь.

$RN(CH_2CH_2Cl)_2$ (*а*) → $RN(CH_2\overset{+}{C}H_2)(CH_2CH_2Cl)$ (*б*) + Cl^- → $R\overset{+}{N}(CH_2CH_2)(CH_2CH_2Cl)$ (*в*) → $RN(\overset{+}{C}H_2CH_2)(CH_2CH_2Cl)$ (*г*)

ми и др.). Таким образом, происходит алкилирование субстрата (отсюда и термин «алкилирующие средства»). По аналогичному принципу, очевидно, действуют и другие представители этой группы противобластомных средств.

Взаимодействие алкилирующих веществ с ДНК, в том числе поперечное связывание молекул ДНК, нарушает ее стабильность, вязкость и впоследствии целостность. Все это приводит к резкому угнетению жизнедеятельности клеток. Их способность к делению подавляется, многие клетки гибнут. Алкилирующие средства действуют на клетки в интерфазе. Особенно выражено их цитостатическое влияние в отношении быстропролиферирующих клеток.

Поводом к синтезу *хлорэтиламинов* послужили данные о способности иприта (*д*) вызывать выраженную лейкопению. Для медицинской практики были получены менее токсичные производные азотистого иприта (*е*), которые представляют собой бис-(2-хлорэтил)амины, называемые сокращенно хлорэтиламинами. Различаются хлорэтиламины значением R (*е*).

$S(CH_2{-}CH_2Cl)_2$ (*д*) $RN(CH_2{-}CH_2Cl)_2$ (*е*)

Первым таким препаратом был эмбихин (мустин; мустарген; R = CH_3). Затем были синтезированы препараты, в которых хлорэтиламинные группировки связаны с биогенными веществами. Так, допан в качестве R содержит 4-метилурацил, сарколизин – остаток аминокислоты фенилаланина. Биогенные вещества в данном случае рассматриваются в качестве носителей токсичных хлорэтиламинных группировок. Предполагается, что таким путем можно повысить противоопухолевую избирательность действия алкилирующих средств.

Бóльшая часть хлорэтиламинов применяется в основном при гемобластозах (хронической лейкемии, лимфогранулематозе (болезнь Ходжкина), лимфо- и ретикулосаркомах; рис. 34.1). Сарколизин (рацемельфолан), активный при миеломной болезни, лимфо- и ретикулосаркомах, эффективен при ряде истинных опухолей (семиноме, костной опухоли Юинга). При семиноме яичка сарколизин дает положительный результат даже при наличии метастазов.

Эффективным препаратом является циклофосфан. Это наиболее часто применяемый препарат из группы хлорэтиламинов. Сам циклофосфан не оказывает цитотоксического действия. В результате химических превращений в печени из него образуются активные метаболиты (фосфамид и акролеин), которые и обеспечивают противоопухолевый эффект. Препарат вызывает более или менее длительные ремиссии при гемобластозах (в том числе при остром лимфолейкозе), множественной миеломе. Кроме того, его применяют при раке яичников, молочной железы, мелкоклеточном раке легкого. Допан и хлорбутин вводят внутрь, циклофосфан и сарколизин – парентерально и энтерально.

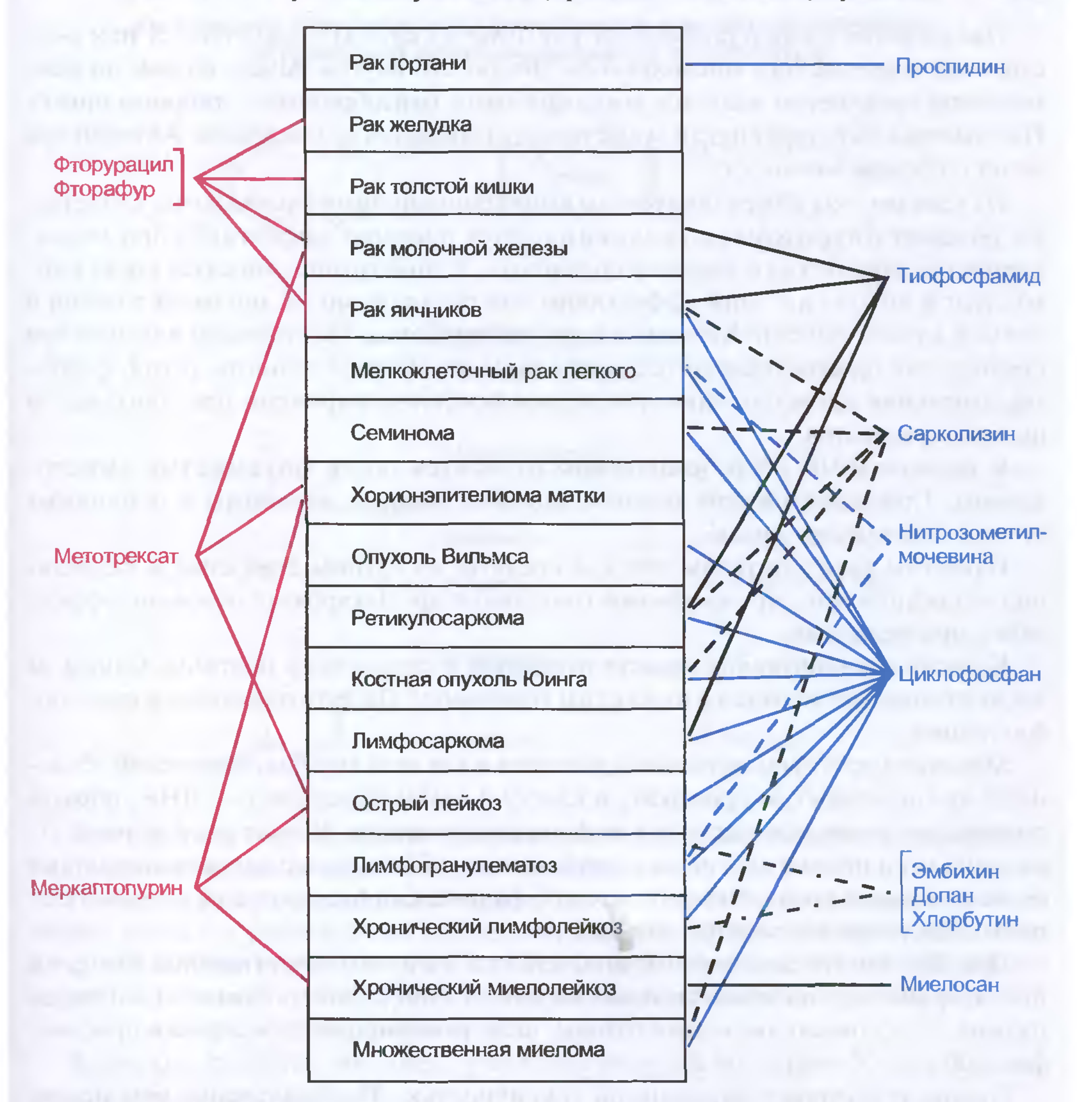


Рис. 34.1. Химиотерапевтический спектр действия ряда синтетических противоопухолевых препаратов.

В эту группу может быть отнесен проспидин, активный при раке гортани. Препарат вызывает диспепсические и неврологические нарушения, но относительно мало угнетает кроветворение.

Этиленимины представлены значительным числом препаратов (тиофосфамид, дипин, бензотэф, имифос и др.). Синтез этих препаратов был основан на приведенных выше данных о превращении хлорэтиламинов в этиленимоний. Из этилениминов в медицинской практике наиболее часто используется тиофосфамид (тиотэп). Его применяют при истинных опухолях (рак яичников, молочной железы) и при гемобластозах (хронический лейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркоматоз и ретикулосаркоматоз).

Другие этиленимины обладают аналогичными противоопухолевыми свойствами. Их назначают при недостаточной активности тиофосфамида или его непереносимости. Вводят их парентерально — внутривенно, внутримышечно.

Производное метансульфоновой кислоты миелосан применяется при обострениях хронического миелолейкоза. Вводят его внутрь. Аналогичным по применению препаратом является миелобромол (митобронитол, дибромманнит). По химическому строению он существенно отличается от миелосана. Активен при устойчивости к миелосану.

Из производных нитрозомочевины выраженными цитотоксическими свойствами обладает нитрозометилмочевина. Этот препарат эффективен при мелкоклеточном раке легких и лимфогранулематозе. К этой группе относятся также кармустин и ломустин. Они эффективны при опухолях мозга, опухолях толстой и прямой кишок, болезни Ходжкина и других лимфомах. Из побочных явлений при применении производных нитрозомочевины отмечаются тошнота, рвота, флебиты, угнетение кроветворения. Последнее особенно выражено при длительном приеме препаратов.

К производным нитрозомочевины относится также фотемустин (мюстофоран). Применяется при лечении злокачественной меланомы и первичных опухолей головного мозга.

Известны также цитотоксические средства из группы триазенов и гидразинов – дакарбазин, прокарбазин (натулан) и др. Дакарбазин особенно эффективен при меланоме.

К числу алкилирующих средств относятся и соединения платины. Одним из таких препаратов является цисплатин (платинол). Он активен только в цис-конфигурации.

Механизм противобластомного действия и для этой группы соединений объясняют их способностью проникать в клетку и взаимодействовать с ДНК, образуя поперечные связи, что нарушает ее функционирование. Вводят цисплатин внутривенно (при приеме внутрь он неэффективен). Бóльшая его часть связывается с белками плазмы крови. Через гематоэнцефалический барьер препарат проникает плохо. Частично выделяется почками.

Применяют его в основном в сочетании с другими противобластомными препаратами при злокачественных опухолях яичка, раке яичников, мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы, шеи, раке эндометрия, а также при лимфомах.

Препарат обладает выраженной токсичностью. Поражает канальцы почек, может снижать слух, вызывать тошноту, рвоту, лейкопению, тромбоцитопению, нарушения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем; возможны аллергические реакции.

К этой группе относятся также карбоплатин и ряд других препаратов платины.

Применение алкилирующих средств лимитирует вызываемое ими угнетение кроветворения. Возникают лейкопения, тромбоцитопения, а также анемия. В зависимости от степени этих изменений приходится уменьшать дозу препаратов или прекращать их введение. В последние годы для стимуляции кроветворения применяют цитокины – гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующие факторы (филграстим, молграмостим), а также ряд интерлейкинов и эритропоэтин (см. главу 18). Для предупреждения возможных инфекций, связанных с подавлением иммунитета, используют антибиотики. Такую тактику применяют при аналогичных осложнениях, связанных с использованием и других противобластомных средств.

Химические структуры ряда метаболитов и их антиметаболитов, обладающих противоопухолевой активностью

Метотрексат — $R^1 = NH_2$, $R^2 = CH_3$

Фолиевая кислота — $R^1 = OH$, $R^2 = H$

Меркаптопурин — $R^1 = SH$, $R^2 = H$

Пурин — $R^1 = H$, $R^2 = H$

Аденин — $R^1 = NH_2$, $R^2 = H$

Гуанин — $R^1 = OH$, $R^2 = NH_2$

Фторурацил — $R = F$

Урацил — $R = H$

Тимин — $R = CH_3$

При внутривенном введении препаратов иногда может возникать тромбофлебит, связанный с их раздражающим действием.

Применение многих противобластомных средств часто сопровождается тошнотой, иногда – рвотой. Реже наблюдается диарея. В качестве противорвотных средств в данном случае используют антагонисты серотониновых $5\text{-}HT_3$-рецепторов (ондасетрон, трописетрон), а также блокаторы дофаминовых D_2-рецепторов (метоклопрамид, этаперазин и др.).

Возможны развитие аменореи, снижение половой потенции. У ряда больных отмечается выпадение волос.

34.2. АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Препараты этой группы являются антагонистами естественных метаболитов. При наличии опухолевых заболеваний используют в основном следующие вещества (см. структуры).

Антагонисты фолиевой кислоты

Метотрексат (аметоптерин)

Антагонисты пурина

Меркаптопурин (леупурин, пуринетол)

Антагонисты пиримидина

Фторурацил (флуороурацил)

Фторафур (тегафур)

Цитарабин (цитозар)

Флударабина фосфат (флудара)

По химическому строению антиметаболиты лишь похожи на естественные метаболиты, но не идентичны им. В связи с этим они вызывают нарушение синтеза нуклеиновых кислот[1].

Это отрицательно сказывается на процессе деления опухолевых клеток и приводит их к гибели.

Действуют антиметаболиты на разных этапах синтеза нуклеиновых кислот. Так, механизм противобластомного эффекта метотрексата, очевидно, заключается в угнетении дигидрофолатредуктазы, а также тимидилсинтетазы. Это нарушает образование пуринов и тимидина, в результате чего угнетается синтез ДНК. Меркаптопурин, по-видимому, препятствует включению пуринов в полинуклеотиды. Полагают, что фторурацил нарушает синтез нуклеотидов или тимидина и их включение в ДНК. Имеются данные о том, что в клетках опухоли фторурацил превращается в 5-фтор-2-дезоксиуридин-5-монофосфат, который является ингибитором фермента тимидилсинтетазы.

Антагонист фолиевой кислоты метотрексат и антагонист пурина меркаптопурин назначают главным образом при острых лейкозах. Метотрексат эффективен при указанной патологии в основном у детей, а меркаптопурин – также у взрослых. Кроме того, меркаптопурин и особенно метотрексат с успехом применяют при хорионэпителиоме матки. Метотрексат используют также в комбинированной химиотерапии ряда истинных (сóлидных) опухолей, например рака молочной железы (см. рис. 34.1; табл. 34.2).

При лечении острых лейкозов улучшение общего состояния и гематологической картины происходит постепенно. Продолжительность ремиссии исчисляется несколькими месяцами.

Принимают препараты, как правило, внутрь. Метотрексат выпускают и для парентерального введения.

Метотрексат выделяется почками, преимущественно в неизмененном виде. Часть препарата задерживается в организме очень длительное время (месяцы). Меркаптопурин подвергается в печени химическим превращениям и в моче обнаруживаются его метаболиты.

Отрицательные стороны действия препаратов проявляются в угнетении ими кроветворения, тошноте, рвоте. У ряда больных наблюдается нарушение функции печени. Метотрексат поражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вызывает конъюнктивит.

Антагонист пиримидина фторурацил существенно отличается по спектру антибластомного действия от метотрексата и меркаптопурина. Если последние эффективны главным образом при остром лейкозе, т.е. при гемобластозе, то фторурацил применяют при истинных опухолях. Его назначают при раке желудка, поджелудочной железы и толстой кишки, раке молочной железы. У части пациентов фторурацил обеспечивает временную регрессию опухолей.

---

[1] Основной состав нуклеиновых кислот:

	РНК	ДНК
Пуриновые основания	Аденин Гуанин	Аденин Гуанин
Пиримидиновые основания	Цитозин Урацил	Цитозин Тимин 5-Метилцитозин
	Фосфорная кислота	Фосфорная кислота
	D-рибоза	D-дезоксирибоза

Таблица 34.2. Основные показания к применению ряда синтетических цитотоксических средств

Группа	Препарат	Основное применение
I. Алкилирующие средства		
1. Хлорэтиламины	Циклофосфан	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХЛЛ), лимфомы, болезнь Ходжкина, рак молочной железы, яичников, бронхов
2. Этиленимины	Тиофосфамид	Рак мочевого пузыря
3. Производные нитрозомочевины	Кармустин	Опухоли мозга, множественная миелома, лимфомы
	Ломустин	Лимфомы, опухоли мозга
4. Производные метансульфоновой кислоты	Миелосан	Лейкемия (ХМЛ)
5. Соединения платины	Цисплатин	Рак яичка, мочевого пузыря, яичников, опухоли в области головы и шеи
	Карбоплатин	Рак яичка
6. Производные триазинов и гидразинов	Дакарбазин	Меланома, болезнь Ходжкина
II. Антиметаболиты		
1. Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ), лимфомы, опухоли в области головы и шеи, рак молочной железы, бронхов
2. Антагонисты пурина	Меркаптопурин	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ)
3. Антагонисты пиримидина	Фторурацил	Рак толстой кишки, молочной железы, желудка, опухоли в области головы и шеи
	Цитарабин	Лейкемии (ОМЛ)

Примечание. ОЛЛ – острая лимфобластическая лейкемия; ОМЛ – острая миелогенная лейкемия; ХЛЛ – хроническая лимфоцитарная лейкемия; ХМЛ – хроническая миелогенная лейкемия.

Вводят препарат внутривенно, так как из желудочно-кишечного тракта он всасывается плохо. В печени фторурацил подвергается химическим превращениям. Образующиеся метаболиты выделяются почками.

Токсичность препарата значительная. Из неблагоприятных эффектов наиболее серьезны угнетение кроветворения и язвенное поражение пищеварительного тракта (стоматит, энтерит). Кроме того, нарушается аппетит, возникают тошнота, рвота, диарея. Отмечаются также облысение, поражение ногтей, дерматит.

В связи с тем что фторурацил вводится только внутривенно, для энтерального применения был предложен капецитабин (кселода). Это пролекарство, из которого в ткани опухоли под влиянием тимидинфосфорилазы высвобождается 5-фторурацил. При этом системное действие последнего выражено в небольшой степени.

Аналогичными фторурацилу свойствами обладает фторафур, являющийся фтористым производным пиримидина. Он несколько менее токсичен, чем фторурацил. Применяют его при раке молочной железы, раке прямой и толстой кишок, раке желудка.

К антиметаболитам относятся также тиогуанин и цитарабин (цитозин-арабинозид), которые применяют при острых миелоидной и лимфоидной лейкеми-

ях. Антагонист пиримидина флударабина фосфат (флудара) в основном используют при хроническом лимфоцитарном В-клеточном лейкозе и неходжкинских лимфомах низкой степени злокачественности.

34.3. АНТИБИОТИКИ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ряд антибиотиков наряду с противомикробной активностью обладает выраженными цитотоксическими свойствами, обусловленными угнетением синтеза и функции нуклеиновых кислот. К их числу относится дактиномицин (актиномицин D), продуцируемый некоторыми видами *Streptomyces*. Применяют дактиномицин при хорионэпителиоме матки, опухоли Вильмса у детей, при лимфогранулематозе (рис. 34.2). Вводят препарат внутривенно, а также в полости тела (при наличии в них экссудата).

Противобластомным эффектом обладает также антибиотик оливомицин, продуцируемый *Actinomyces olivoreticuli*. В медицинской практике используют его натриевую соль. Препарат вызывает некоторое улучшение при опухоли яичка – семиноме, эмбриональном раке, тератобластоме, лимфоэпителиоме, ретикулосаркоме, меланоме. Вводят его внутривенно. Кроме того, при изъязвлении поверхностно расположенных опухолей оливомицин применяют местно в виде мазей.

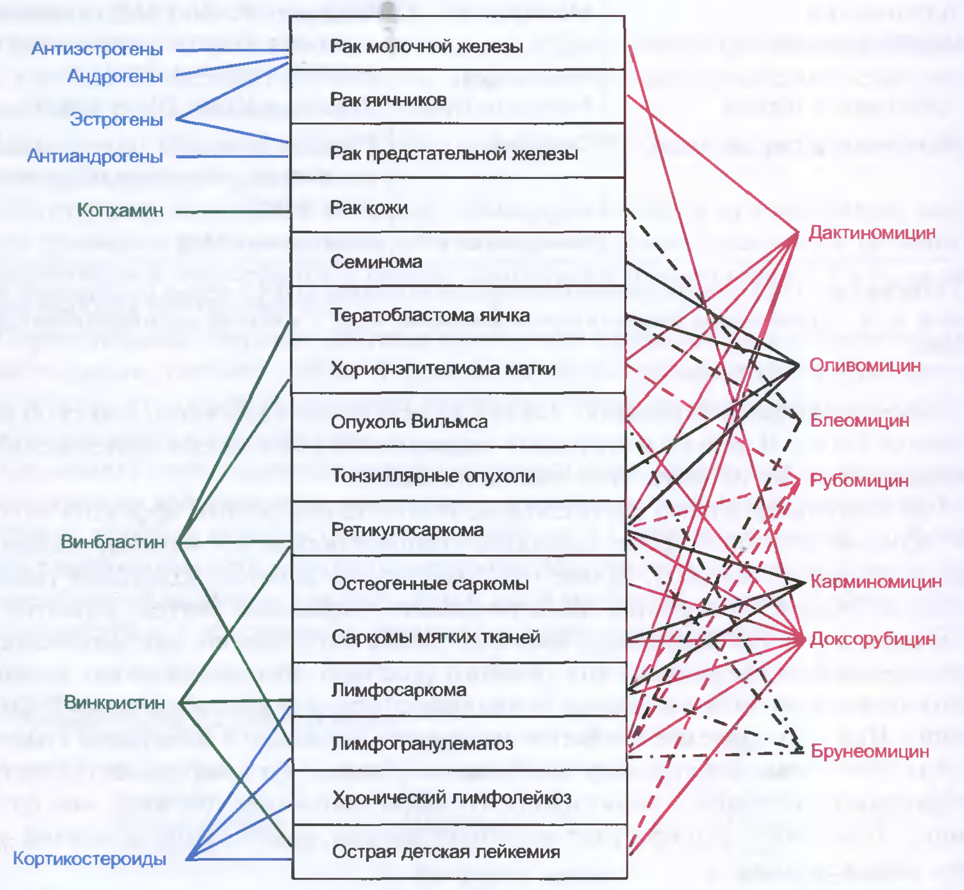


Рис. 34.2. Химиотерапевтический спектр действия при опухолевых заболеваниях ряда средств из группы антибиотиков, алкалоидов и гормональных препаратов.

Антибиотики группы антрациклинов – доксорубицина гидрохлорид (образуется *Streptomyces peuceticus varcaesius*) и карминомицин (продуцент *Actinomadura carminata sp. nov.*) – привлекают внимание в связи с эффективностью при саркомах мезенхимального происхождения. Так, доксорубицин (адриамицин) используют при остеогенных саркомах, раке молочной железы и других опухолевых заболеваниях.

Химические структуры некоторых антибиотиков, обладающих противоопухолевой активностью

Дактиномицин

Оливомицин

Рубомицина гидрохлорид

Активный в отношении ряда опухолей антибиотик рубомицин продуцируется *Actinomyces coeruleorubidus*. Применяется он в виде гидрохлорида. По химической структуре и свойствам близок к доксорубицину. Рубомицина гидрохлорид (даунорубицин, дауномицин, рубидомицин) вызывает ремиссии при хорионэпителиоме матки, остром лейкозе, ретикулосаркоме. Вводят препарат внутривенно.

При применении указанных антибиотиков наблюдаются нарушение аппетита, стоматит, тошнота, рвота, диарея. Возможно поражение слизистых оболочек дрожжеподобными грибами. Угнетается кроветворение. Иногда отмечается кардиотоксическое действие. Нередко происходит выпадение волос. Имеются у этих препаратов и раздражающие свойства. Следует учитывать также их выраженное иммунодепрессивное действие.

Антибиотик блеомицин (бленоксан), продуцируемый *Streptomyces verticillus*, и близкий к нему отечественный препарат блеомицетина гидрохлорид оказались активными при раке слизистой оболочки ротовой полости, миндалин, гортани, лимфогранулематозе, при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей яичка и ряде других опухолевых заболеваний. Применение блеомицина ограничивают его токсическое действие на легкие, кожные поражения, диспепсические явления. На кроветворение блеомицин влияет в относительно небольшой степени.

К антибиотикам с противоопухолевой активностью относятся также брунеомицин (руфокромомицин, стрептонигрин), митомицин.

34.4. СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Выраженной антимитотической активностью обладает колхамин – алкалоид безвременника великолепного (*Colchicum speciosum Stev.*) и безвременника осеннего (*Colchicum autumnale L.*).

Колхамин (демеколцин, омаин) применяют местно в мазях при раке кожи (без метастазов). При этом злокачественные клетки погибают, а нормальные клетки эпителия практически не повреждаются. Однако во время лечения может возникать раздражающий эффект (гиперемия, отек, боль), что заставляет делать перерывы в лечении. После отторжения некротических масс заживление раны происходит с хорошим косметическим эффектом.

При резорбтивном действии колхамин довольно сильно угнетает кроветворение, вызывает диарею, выпадение волос.

Противоопухолевая активность обнаружена также у алкалоидов растения барвинок розовый (*Vinca rosea L.*) винбластина и винкристина. Они оказывают антимитотическое действие и, подобно колхамину, блокируют митоз в стадии метафазы.

Винбластин (розевин) рекомендуют при генерализованных формах лимфогранулематоза и при хорионэпителиоме. Кроме того, он, как и винкристин, широко используется в комбинированной химиотерапии опухолевых заболеваний. Вводят препарат внутривенно.

Токсическое влияние винбластина характеризуется угнетением кроветворения, диспепсическими явлениями, болями в животе. Препарат обладает выраженным раздражающим эффектом и может быть причиной флебитов.

Химические структуры некоторых веществ растительного происхождения, обладающих противоопухолевой активностью

Колхамин

Винбластин: R $=CH$

Винкристин: R $=C\langle{}^{O}_{H}$

Другой алкалоид барвинка розового – винкристин – применяется в качестве одного из компонентов комплексной терапии острого лейкоза, а также других гемобластозов и истинных опухолей. Вводят препарат внутривенно.

Токсическое действие винкристина проявляется по-разному. Практически мало угнетая кроветворение, он может приводить к неврологическим нарушениям (атаксии, нарушению нервно-мышечной передачи, невралгии, парестезии), поражению почек (полиурии, дизурии) и др.

К препаратам растительного происхождения относится также подофиллин (смесь веществ из корней подофилла щитовидного – *Podophyllum peltatum L.*). Он является одним из средств, применяемых местно при папилломатозе гортани и мочевого пузыря. В настоящее время используют полусинтетические производные подофиллина – эпиподофиллотоксины. К ним относятся тенипозид (вумон) и этопозид (вепезид). Этопозид оказался эффективным при мелкоклеточном раке легкого, опухоли Юинга, а тенипозид – при гемобластозах.

К препаратам растительного происхождения относятся также алкалоиды тисового дерева (*Taxus brevifolia, Taxus baccata*) *таксаны* (таксол и др.), обладающие антимитотической активностью. Применяют их при раке молочной железы, яичников, немелкоклеточном раке легкого и эпителиальных опухолях головы и шеи.

34.5. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АНТАГОНИСТЫ ГОРМОНОВ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Из гормональных препаратов[1] для лечения опухолей используют в основном следующие группы веществ:

- *андрогены* – тестостерона пропионат, тестэнат и др.;
- *эстрогены* – синэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол и др.;
- *кортикостероиды* – преднизолон, дексаметазон, триамцинолон.

По механизму действия на гормоно-зависимые опухоли гормональные препараты существенно отличаются от рассмотренных выше цитотоксических препаратов. Так, имеются данные, что под влиянием половых гормонов опухолевые клетки не погибают. По-видимому, основной принцип их действия заключается в том, что они тормозят деление клеток и способствуют их дифференцировке. Очевидно, в определенной степени происходит восстановление нарушенной гуморальной регуляции функции клеток.

Андрогены применяют при раке молочной железы. Их назначают женщинам с сохраненным менструальным циклом и в случае, когда менопауза не превышает 5 лет. Положительная роль андрогенов при раке молочной железы заключается в подавлении продукции эстрогенов.

При применении больших доз андрогенов могут возникать вирилизация (огрубение голоса, чрезмерный рост волос на лице и теле), головокружение, тошнота и другие нежелательные эффекты.

У женщин с менопаузой более 5 лет при раке молочной железы применяют *эстрогены*. Очевидно, у таких больных эстрогены подавляют продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, которые опосредованно стимулируют рост опухолевых клеток.

Эстрогены нашли широкое применение при раке предстательной железы. В данном случае необходимо подавить продукцию естественных андрогенных гормонов.

Одним из препаратов, используемых при раке предстательной железы, является фосфэстрол (хонван) – натриевая соль дифосфорного эфира диэтилстильбэстрола.

Высказывается предположение, что под влиянием кислой фосфатазы опухолевых клеток в них из фосфэстрола высвобождается активный эстроген – диэтилстильбэстрол.

Фосфэстрол отличается более быстрым эффектом и меньшей токсичностью, чем диэтилстильбэстрол. Вводят препарат внутривенно и внутрь. Он может вызывать тошноту, рвоту, кожный зуд, геморрагические явления, феминизацию.

Применение фосфэстрола и других эстрогенов при раке предстательной железы приводит к улучшению состояния у большинства больных. Однако через 1–2 года после начала лечения опухолевые клетки теряют чувствительность к вводимым препаратам.

При раке матки (эндометрия) применяют *гестагены* (медроксипрогестерона ацетат и др.), которые могут приводить к регрессии опухоли у значительного числа больных.

Обычно терапию половыми гормонами сочетают с хирургическим и лучевым методами лечения.

---

[1] Подробно о гормональных препаратах см. главу 20.

Химические структуры ряда антагонистов гормонов и ингибиторов ферментов

Антиэстроген

Тамоксифен

Антиандроген

Флутамид

Противоопухолевой активностью обладают ***синтетические агонисты гормона, высвобождающего гонадотропные гормоны.*** К ним относятся лейпрорелин (лейпролид), гозерелин и др. При систематическом введении (или в виде «депо»-препаратов) они уменьшают секрецию гонадотропных гормонов передней доли гипофиза (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов). Применяются при раке предстательной железы.

Что касается глюкокортикоидов и препаратов АКТГ, то их в основном используют в комплексной терапии острых лейкозов у детей, а также при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе, лимфосаркоме.

Важным направлением является создание антагонистов гормонов. К ним относятся *антиэстрогенные средства.* Они специфически связываются с эстрогенными рецепторами опухолей молочной железы и устраняют стимулирующее влияние на их рост эндогенных эстрогенов. Чем больше в опухоли эстрогенных рецепторов, тем благоприятнее результат.

Антиэстрогенным препаратом является тамоксифена цитрат (нолвадекс). Относится он к синтетическим препаратам нестероидной структуры. Тамоксифен эффективен при энтеральном применении. В организме интенсивно метаболизируется. Один из установленных метаболитов по антиэстрогенной активности превосходит тамоксифен. Выделяются продукты превращения тамоксифена главным образом кишечником. Применяют препарат при эстрогензависимых опухолях молочной железы, особенно у женщин в менопаузе.

Тамоксифен в терапевтических дозах переносится относительно хорошо. Может вызывать различные побочные эффекты. Наиболее типичны вагинальные кровотечения, покраснение кожи с ощущением жара, тошнота, рвота. Описаны отдельные случаи дерматитов, тромбоцитопении, лейкопении и др.

Одна из возможностей уменьшения стимулирующего эффекта эстрогенов на рост ряда опухолей заключается в подавлении биосинтеза этих гормонов с помощью *ингибиторов ароматазы.* В постменопаузальном периоде эстрогены образуются из андрогенов, синтезируемых в коре надпочечников и в других тканях. Регулируется этот процесс преимущественно ферментом ароматазой. Показано, что ее ингибирование уменьшает образование эстрогенов и задерживает развитие эстрогензависимых опухолей. К числу препаратов, действующих по такому принципу, относится летрозол (фемара). Он является нестероидным соединением

(производное триазола). Избирательно ингибирует ароматазу. На синтез глюкокортикоидов не влияет. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Применяют препарат при раке молочной железы в постменопаузальном периоде.

Из побочных эффектов отмечаются головная боль, головокружение, диспепсические явления, кожная сыпь, повышение массы тела, вагинальные кровянистые выделения, общая слабость и др.

Имеется и ряд других препаратов этого типа, например аминоглутетимид (неизбирательный ингибитор ароматазы; нарушает также синтез минерало- и глюкокортикоидов), анастрозол (нестероидный избирательный ингибитор ароматазы).

Созданы и *антиандрогенные средства*. Одним из блокаторов андрогенных рецепторов является флутамид (флуцином). По структуре он относится к производным фенилпропанамида, т.е. является нестероидным соединением. Механизм его действия связан с торможением транспорта и(или) связывания дигидротестостерона в ядрах клеток органа-«мишени» (предстательной железы). Это задерживает рост опухоли предстательной железы.

Препарат вводят внутрь. Он хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Активно метаболизируется в печени. $t_{1/2}$ ~ 5–6 ч. Флутамид и его метаболиты выводятся почками. Основное применение – рак предстательной железы. Препарат обладает высокой эффективностью и у большинства больных дает длительную ремиссию. Переносится хорошо. При длительном его применении возможны гинекомастия, боли в области грудных желез. Либидо и половая потенция обычно не страдают. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (могут развиться отеки). Иногда отмечается гиперчувствительность к флутамиду, что ограничивает его применение.

К этой же группе веществ относится стероидное соединение ципротерона ацетат (андрокур) (см. главу 20.6.1).

34.6. ФЕРМЕНТЫ, ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Было установлено, что ряд опухолевых клеток не синтезирует L-аспарагин, который необходим для синтеза ДНК и РНК. В связи с этим возникла возможность искусственно ограничить поступление в опухоли указанной аминокислоты. Последнее достигается введением фермента L-аспарагиназы, которую применяют при лечении острой лимфобластной лейкемии. Ремиссия продолжается несколько месяцев. Из побочных эффектов отмечены нарушения со стороны функции печени, угнетение синтеза фибриногена, аллергические реакции.

34.7. ЦИТОКИНЫ

Ряд цитокинов используется при лечении опухолевых заболеваний. Одной из эффективных групп цитокинов являются интерфероны, обладающие иммуностимулирующим, антипролиферативным и противовирусным эффектами. В медицинской практике в комплексной терапии некоторых опухолей применяется рекомбинантный человеческий интерферон-α. Он активирует макрофаги, Т-лимфоциты и клетки-киллеры. Оказывает благоприятное действие при ряде опухолевых заболеваний (при хронической миелоидной лейкемии, саркоме Ка-

поши и др.). Вводят препарат парентерально. Из побочных эффектов отмечаются лихорадка, головная боль, миалгия, артралгия, диспепсические явления, угнетение кроветворения, нарушение функций ЦНС, дисфункция щитовидной железы, нефрит и др.

Противоопухолевая активность отмечена также у интерлейкина-2 (пролейкин). Он стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, а также активирует макрофаги, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и повышает активность клеток-киллеров. Получают препарат методом генной инженерии. Вводят парентерально. Интерлейкин-2 может вызывать ряд тяжелых побочных эффектов (выраженную гипотензию, отек легких, угнетение кроветворения, нефротоксическое действие, неблагоприятное влияние на ЦНС, аллергические реакции и др.).

Как уже отмечалось, колониестимулирующие факторы (см. главу 18), являющиеся цитокинами, применяются при угнетении кроветворения, вызванного противобластомными средствами.

34.8. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

К препаратам моноклональных антител относится трастузумаб (герцептин). Его антигенами являются HER 2-рецепторы раковых клеток молочной железы. Гиперэкспрессия этих рецепторов, определяемая у 20–30% больных, приводит к пролиферации и опухолевой трансформации клеток. Противоопухолевая активность трастузумаба связана с блокадой HER 2-рецепторов, что приводит к цитотоксическому эффекту.

Применяют трастузумаб при раке молочной железы с метастазами при гиперэкспрессии HER 2-рецепторов.

Действие препарата моноклональных антител ритуксимаба (мабтера) направлено на другую «мишень». Он взаимодействует с СД20 антигеном, локализованным на мембранах В-клеток неходжкинских лимфом, что и определяет показания к его применению.

Разрешен к применению и ряд других противобластомных препаратов из группы моноклональных антител (панорекс, милотарг, кампат и прочие).

Моноклональные антитела получают методом генной инженерии. Вводят эти препараты путем внутривенной инфузии. Целесообразно комбинировать их с другими противобластомными средствами.

Побочные эффекты наблюдаются у большинства пациентов. Характер их весьма разнообразен. Возможны лихорадка, тошнота, рвота, кожная сыпь, головная боль, отеки, гипотензия, бронхоспазм, кашель, лимфопения, лейкопения и др. Трастузумаб может вызывать кардиомиопатию.

Особое место занимает бевацизумаб (авастин) — препарат моноканальных антител, ингибирующий фактор роста эндотелия сосудов. В результате этого происходит подавление роста новых сосудов (ангиогенеза) в опухоли, что нарушает ее оксигенацию и поступление к ней питательных веществ. В итоге — рост опухоли замедляется. Препарат рекомендован для комплексной терапии колоректального рака в комбинации с другими противоопухолевыми средствами (с фторурацилом и пр.). Вводят бевацизумаб внутривенно. Он может вызвать многие побочные эффекты (нарушение целостности стенки толстой кишки, кровотечения, замедление заживления ран, поражение почек, гипертензию, тромбофлебиты и др.).

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Эмбихин – *Embichinum*	Внутривенно, в серозные полости 0,4 мг/кг	Ампулы по 0,01 г (растворяют *ex tempore*)
Сарколизин – *Sarcolysinum*	Внутрь и внутривенно 0,04–0,05 г (1 раз в неделю); в полости 0,04–0,1 г (1 раз в неделю)	Таблетки по 0,01 г; флаконы, содержащие по 0,02 и 0,04 г препарата (растворяют перед употреблением)
Циклофосфан – *Cyclophosphanum*	Внутрь, внутривенно и внутримышечно 0,2–0,4 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г; ампулы по 0,1 и 0,2 г препарата (растворяют перед употреблением)
Хлорбутин – *Chlorbutinum*	Внутрь 0,002–0,01 г	Таблетки по 0,002 и 0,005 г
Тиофосфамид – *Thiophosphamidum*	Внутривенно, внутримышечно, внутриартериально 0,015 г через день; в полость 0,02–0,04 г 1–2 раза в неделю	Флаконы, содержащие 0,01 и 0,02 г препарата в виде порошка или таблеток (растворяют перед употреблением)
Миелосан – *Myelosanum*	Внутрь 0,002 г	Таблетки по 0,002 г
Цисплатин – *Cisplatine*	Внутривенно 0,02–0,03 г на 1м^2 поверхности тела	Ампулы сухого вещества, содержащие 0,01 г
Ломустин – *Lomustin*	Внутрь 0,1–0,13 г на 1 м^2 поверхности тела	Таблетки и капсулы по 0,04 г
Метотрексат – *Methotrexate*	Внутрь, внутримышечно и внутривенно 0,03 г 2 раза в неделю, 0,05 г 1 раз в 5 дней	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0025 г; ампулы, содержащие по 0,005; 0,05 и 0,1 г препарата (растворяют перед употреблением)
Меркаптопурин – *Mercaptopurinum*	Внутрь 0,001–0,00125 г/кг	Таблетки по 0,05 г
Фторурацил – *Phthoruracilum*	Внутривенно (медленно) 0,01–0,015 г/кг	Ампулы по 5 мл 5% раствора
Фторафур – *Phthorafurum*	Внутривенно, внутрь по 0,04 г	Ампулы по 0,4 г в 10 мл; желатиновые капсулы по 0,4 г
Дактиномицин – *Dactinomycinum*	Внутривенно 0,000005–0,00001 г/кг	Раствор в реополиглюкине для инъекций по 1 мл, содержащий 0,0005 г препарата
Тамоксифен – *Tamoxifenum*	Внутрь 0,02–0,04 г	Таблетки по 0,01; 0,02 и 0,04 г
Флутамид – *Flutamide*	Внутрь 0,25 г	Таблетки по 0,25 г

ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА[1]

А. ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ РЕЦЕПТУРУ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ВЕЩЕСТВА, СРЕДСТВА, ПРЕПАРАТЫ

Общая рецептура – это раздел лекарствоведения о правилах выписывания в рецептах лекарственных форм.

Под лекарственными формами подразумевают удобные для практического применения формы, придаваемые лекарственным средствам для получения необходимого лечебного или профилактического эффекта. Лекарственные формы в зависимости от консистенции делят на жидкие (растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, слизи, эмульсии, суспензии, микстуры, линименты), мягкие (мази, пасты, суппозитории, пластыри) и твердые (таблетки, драже, порошки). Одно и то же лекарственное средство может быть назначено в различных лекарственных формах (например, в растворе, мази, таблетках и т.п.).

Лекарственное средство (лекарство) включает одно или несколько лекарственных веществ, применяемых для лечения или профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Лекарственным веществом называют индивидуальное химическое соединение, используемое в качестве лекарственного средства. Лекарственное средство, приготовленное в виде определенной лекарственной формы, называют лекарственным препаратом.

Пример:

Раунатин – лекарственное средство (порошок, содержащий сумму алкалоидов растения раувольфия);

Резерпин – лекарственное вещество (алкалоид растения раувольфия);

Таблетки раунатина – лекарственный препарат.

---

[1] Раздел составлен на основе учебного пособия Д.А. Харкевича, В.В. Майского и В.К. Муратова «Общая рецептура» (1982 г., 3-е изд.).

Приведенная терминология довольно условна. В частности, если лекарственное средство состоит из одного лекарственного вещества, эти понятия совпадают. Так, если указанный алкалоид резерпин применяют в виде индивидуального соединения, он может быть назван и лекарственным веществом, и лекарственным средством.

Лекарственные вещества получают химическим синтезом, из лекарственного сырья путем его специальной обработки, а также биотехнологическими методами, включая генную и клеточную инженерию.

В качестве лекарственного сырья используют части растений, органы животных, а также продукты минерального, бактериального и грибкового происхождения.

Первоначально применяли препараты, приготовленные из лекарственного сырья (обычно из растений) посредством его простой обработки – обычно путем высушивания и измельчения (их называли простыми препаратами). В последующем стали производить более сложную обработку растительного сырья для извлечения биологически активных компонентов и частичного освобождения их от примесей (балластных веществ). Препараты, полученные таким образом, называют сложными, или галеновыми[1]. К ним относятся настойки, экстракты. Однако имеющиеся в галеновых препаратах примеси (красящие вещества, белки, слизь) могут ослабить действие лекарственных веществ и препятствовать их парентеральному применению. Поэтому наряду с галеновыми препаратами химико-фармацевтическая промышленность выпускает еще более очищенные препараты, практически не содержащие балластных веществ и в связи с этим пригодные для парентерального введения. Такие препараты в отличие от галеновых называют новогаленовыми (например, лантозид и др.). Они содержат комплекс химических веществ, от которых зависит биологическая активность сырья и изготовленных из него препаратов.

В результате развития химии удалось выделить биологически активные индивидуальные химические соединения, входящие в состав многих растений, и впоследствии осуществить их синтез. Путем преобразования химической структуры природных веществ были получены новые эффективные лекарственные средства. Кроме того, синтезированы соединения, отличающиеся по химическому строению от тех, которые содержатся в растениях, но обладающие аналогичными фармакологическими свойствами. Примером синтетических заменителей одного из алкалоидов опия – морфина – могут служить болеутоляющие средства промедол, фентанил и др.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ. НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для унификации изготовления лекарственных препаратов и установления единых обязательных методов определения их качества (активности) уже издавна стали составлять особые издания, которые называются фармакопеями (от греч. *pharmacon* – лекарство, *poieo* – делаю). Впервые такие книги появились у арабов в IX в. В 869 г. Шапур Ибн Сахл написал первую в истории лекарствоведения фармакопею «Китаб ал акрабадин ул-кабир» («Большая фармакопея»). В следующем

[1] Названы так по имени древнеримского врача Клавдия Галена (II в. н.э.).

столетии появилась вторая книга, также являющаяся прообразом современных фармакопей. Она получила название «Книга основ об истинных свойствах лекарств» («Китаб ал-абнийа ан-хакайик ал-адвийа»). Этот труд был создан Абу Мансур Муваффак бинни Али ал-Хирави в период 967–976 гг. В медицинской литературе эта книга известна как «Фармакопея Абу Мансура».

В Европе первая фармакопея была издана в XV в. в Италии.

Первоначально фармакопеи называли диспенсаториями (от лат. *dispenso* – отвешивать, разделять). Термин «фармакопея» стали использовать с середины XVI в. (начиная с Франции). В России первая Государственная гражданская фармакопея (*Pharmacopoea Rossica*) на латинском языке была издана в 1866 г. Наряду с Государственной фармакопеей существовали ведомственные фармакопеи. Первая советская фармакопея (VII) вышла в свет в 1925 г. Последним в нашей стране было X издание Государственной фармакопеи СССР (1968).

Ниже приводится перечень ряда первых фармакопей, а также отечественных фармакопей и даты их издания.

Первые фармакопеи

Фармакопея Шапур ибн Сахла (869; Багдад).
Nuovo Receptario Composito (1498, Florence).
Dispensatorium pharmacopolarum (V. Cordus; 1546, Nuremberg).
Pharmacopeia Londinensis (1618, London).
Codex medicamentarius seu pharmacopeia Parisiensis (1639, Paris).
Pharmacopoea Rossica (1778, Petropoli).
United States Pharmacopeia (1820, New York).

Отечественные фармакопеи на латинском языке

Общегосударственные фармакопеи. Pharmacopoea Rossica (Petropoli): 1-е издание – 1778 г. (переиздана в 1782 г.); 2-е издание – 1798 г. (переиздана в 1799 г.; в 1802 г. переведена на русский язык).

Ведомственные фармакопеи

Военная. Pharmacopoea Castrensis Rossica (Petropoli): 1-е издание – 1765 г.; 2-е издание – 1779 г.

Морская. Pharmacopoea navalis Rossica (Petropoli, 1783 г.).

Больничная. Pharmacopoea Sive index medicamentorum atque formularum medicarum in usum institutorum piorum, quorum res gerit magistratus curis publicis providens petropolitanus (Фармакопея для общественных медицинских учреждений) (Petropoli, 1808 г.).

Фармакопея для бедных. Pharmacopoea in usum nosocomu pauperum petropolitani iussu augustissimae imperatricus matris Mariae Feodorownae conscripta Petropoli (Фармакопея для употребления в Петербургской больнице для бедных, 1807 г.).

Придворная. Dispensatorium Aulicum (Спб.): 1-е издание – 1825 г. Codex medicamentarius in usum, pharmacopolu Aulae imperialis. Petropoli; 2-е издание – 1842 г.

Отечественные фармакопеи на русском языке

Общегосударственные фармакопеи

Российская фармакопея (СПб.): 1-е издание – 1866 г.; 2-е издание – 1871 г.; 3-е издание – 1880 г.; 4-е издание – 1891 г.; 5-е издание – 1902 г. (переиздана в 1906 г.); 6-е издание – 1910 г.

PHARMACOPOEA

ROSSICA.

PETROPOLI. MDCCLXXVIII.

Титульный лист первой русской гражданской фармакопеи на латинском языке (1778).

РОССІЙСКАЯ

ФАРМАКОПЕЯ,

изданная

ПО ВЫСОЧАЙШЕМУ ПОВЕЛѢНІЮ

МЕДИЦИНСКИМЪ СОВѢТОМЪ

МИНИСТЕРСТВА ВНУТРЕННИХЪ ДѢЛЪ.

ЧАСТЬ I.

САНКТПЕТЕРБУРГЪ.

въ типографіи Императорской Академіи Наукъ.

[illegible]

1866.

Титульный лист первой русской гражданской фармакопеи на русском языке (1866).

Государственная фармакопея СССР (М.): 7-е издание – 1925 г. (переиздания и дополнительные тиражи в 1929, 1930, 1934, 1937, 1942 гг.); 8-е издание – 1936 г.; 9-е издание – 1961 г.; 10-е издание – 1968 г.

Ведомственные фармакопеи

Военная. Русская военная фармакопея (СПб.): 1-е издание – 1866 г.; 2-е издание – 1896 г.; 3-е издание – 1913 г.

Морская. Морская фармакопея (СПб.) – 1869 г.

Больничная. Фармакопея Московской городской больницы (М.) – 1885 г.

Фармакопея для бедных. Фармакопея для руководства врачам бедных, состоящим в ведомстве Медико-филантропического комитета Императорского человеколюбивого общества (СПб.): 1-е издание – 1829 г.; 2-е издание – 1845 г.; 3-е издание – 1860 г.

Придворная. Придворная фармакопея (СПб.): 3-е издание – 1874 г.

Фармакопея представляет собой свод стандартов и норм, определяющих качество лекарственных средств. На основе нормативов, приведенных в национальных фармакопеях, осуществляется контроль за производством и применением препаратов в данной стране. В фармакопее перечислены физические и химические свойства лекарственных веществ и препаратов, указаны физико-химические, химические, фармакологические и биологические способы определения их тождества и доброкачественности, приведены таблицы высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для взрослых и детей. Кроме того, указаны методы количественного определения лекарственных веществ, приведены сведения о применяемых реактивах и индикаторах, таблицы относительной атомной массы (атомного веса), алкоголеметрические таблицы, таблицы ка-

пель и др., а также условия и сроки хранения и отпуска веществ, способы изготовления лекарственных форм, биологическая стандартизация.

Фармакопеи периодически переиздаются, так как меняется номенклатура лекарственных средств. Повышаются требования, предъявляемые к качеству лекарственных средств, совершенствуются методы химического и биологического контроля за активностью препаратов. В процессе развития лекарствоведения и медицины в целом существенно изменилось содержание фармакопеи. Если раньше в фармакопеях преобладали лекарственные средства, получаемые из растительного сырья, то в настоящее время доминирующую роль играют синтетические средства. Изменение содержания фармакопеи связано с прогрессом в развитии фармакологии, химии, фармации, химико-фармацевтической промышленности и практической медицины.

В нашей стране Государственная фармакопея издается под руководством Фармакопейного комитета Министерства здравоохранения РФ.

Государственная фармакопея имеет законодательный характер. Требования Фармакопеи являются обязательными для всех предприятий и учреждений страны, изготовляющих или применяющих лекарственные средства. В последнем, X издании Государственной фармакопеи[1] (1968) нашли отражение достижения современной фармакологии, фармации и химико-фармацевтической промышленности. Повышены требования, предъявляемые к качеству готовых лекарственных форм и лекарственных препаратов. Включены новые методы для качествен-

PHARMACOPOEA
CASTRENSIS
CONTINENS
TITVLOS ET DESCRIPTIONES MEDICAMENTORVM
IN
CISTIS CHIRVRGORVM
QVI IN EXERCITV
IMPERIALI ROSSICO
STIPENDIA FACIVNT
ASSERVANDORVM
Auctoritate Collegii Imperialis Medici.
PETROPOLI 1765.

Typis Academiae Scientiarum.

Титульный лист первой русской военной фармакопеи на латинском языке (1765).

РУССКАЯ
ВОЕННАЯ
ФАРМАКОПЕЯ,
[illegible]
ПО ВЫСОЧАЙШЕМУ [illegible]
[illegible]

САНКТПЕТЕРБУРГЪ.
ВЪ ТИПОГРАФІИ ЯКОВА ТРЕЯ.
[illegible]
[illegible]

Титульный лист первой военной фармакопеи на русском языке (1866).

[1] В дальнейшем Государственная фармакопея X издания будет сокращенно обозначаться ГФХ, а IX издания – ГФIX.

СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

ИЗДАНА НАРОДНЫМ КОМИССАРИАТОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР ПО СОГЛАШЕНИЮ С НАРКОМЗДРАВАМИ СОЮЗНЫХ РЕС-ПУБЛИК

СЕДЬМОЕ ИЗДАНИЕ

ИЗДАТЕЛЬСТВО НАРКОМЗДРАВА. МОСКВА, 1925 год

Титульный лист первой советской фармакопеи (1925).

ного и количественного испытания различных препаратов. Более широко использованы физико-химические методы анализа. Требования к лекарственным препаратам составлялись на основании последних достижений науки с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сформулированных в Международной фармакопее (Pharmacopoea Internationalis)[1]. Международная фармакопея не имеет законодательных функций. Она должна способствовать унификации и рационализации номенклатуры, методов анализа и необходимых требований к качеству лекарственных препаратов.

Существенные изменения касаются определения биологической активности эндокринных препаратов. Предусмотрены обязательное сопоставление активности испытуемого и стандартного препаратов и статистическая обработка полученных данных.

Качество лекарственных препаратов, выпускаемых промышленностью, но не включенных в ГФХ, следует проверять по соответствующим статьям ГФIX или временным фармакопейным статьям (ВФС).

В ГФХ использована международная химическая номенклатура лекарственных веществ. В качестве основного названия в ГФХ приводится латинское химическое название согласно рекомендациям ВОЗ. По этой номенклатуре первым, в родительном падеже, указывается наименование катиона, вторым, в именительном падеже, — наименование аниона, являющееся существительным. Например: *Magnesii sulfas* — магния сульфат, *Argenti nitras* — серебра нитрат, *Atropini sulfas* — атропина сульфат, *Ephedrini hydrochloridum* — эфедрина гидрохлорид.

Латинские названия анионов в солях кислородсодержащих кислот образуют с суффиксами «*is*» (*Natrii nitris*) и «*as*» (*Natrii sulfas*), а в бескислородных соединениях — с суффиксом «*idum*» (*Calcii chloridum*).

Для солей органических оснований галогеноводородных кислот в ГФХ даны международные наименования — *hydrochloridum, hydrobromidum, hydroiodidum*, совпадающие с русскими обозначениями — гидрохлорид, гидробромид, гидройодид. Для окислов используются международные латинские наименования: *oxidum* — окись, *peroxydum* — перекись, *hydroxydum* — гидроокись. Для закисей оставлено старое наименование — *oxydulatum*. Латинские и русские названия кислых солей, как это принято в современной химической номенклатуре, образуют с рациональной приставкой *hydro* (гидро) вместо *bi* (би). В солях и соединениях число анионов обозначают приставкой — числительным *di* (ди) вместо *bi* (би).

---

[1]Первое издание Международной фармакопеи было опубликовано в 1951—1959 гг. (1951 г. — первый том, 1955 г. — второй том, 1959 г. — дополнение). Второе издание датируется 1967 г. (перевод на русский в 1969 г.), а дополнение — 1971 г. (перевод на русский в 1973 г.).

Латинские названия, бывшие основными в ГФIX, включены в ГФX в качестве синонимов.

Ботанические названия видов, родов и семейств растений даны, за очень редким исключением, по систематике, приведенной в книге «Флора СССР». Наименование рода в полном ботаническом термине пишется с прописной буквы, наименование вида – со строчной.

В статьях о витаминах в качестве основного дается международное условно-химическое название витамина; буквенное обозначение его приводится как синоним.

Для ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ установлены максимальные высшие разовые и суточные дозы (приемы), которые приведены в Фармакопее в виде таблицы. Эти дозы рассчитаны на взрослых людей, достигших 25-летнего возраста. При пересчете доз для людей старше 60 лет учитывается возрастная чувствительность к разным группам лекарственных средств. Дозы препаратов, угнетающих ЦНС (снотворные, антипсихотические средства, препараты группы морфина), а также сердечных гликозидов, мочегонных средств уменьшаются на 50%. Дозы других ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств снижаются до 2/3 от дозы взрослого. Дозы антибиотиков, сульфаниламидов и витаминов обычно одинаковы для всех возрастных групп начиная с 25 лет. В ГФX приведена таблица высших доз и для детей разного возраста.

Начато издание ГФXI. Первый том (выпуск 1 – Общие методы анализа, 1987) содержит описание физических, физико-химических и химических методов анализа лекарственных веществ. Приводятся также методы анализа лекарственного растительного сырья и определения примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах. Второй том (выпуск 2 – Общие методы анализа; лекарственное растительное сырье, 1990) содержит следующие разделы: общие методы анализа; общие статьи по лекарственным формам; биологические методы контроля качества лекарственных средств; методы микробиологического контроля лекарственных средств; частные статьи по лекарственному растительному сырью). Третий том подготовлен к печати; он включает перечень статей по конкретным фармакологическим веществам и их лекарственным формам.

РЕЦЕПТ. ПРАВИЛА ВЫПИСЫВАНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Рецепт – это письменное обращение врача в аптеку об отпуске больному лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием способа его употребления. Правила выписывания рецептов для амбулаторных больных и отпуска по ним лекарств установлены соответствующим приказом Министерства здравоохранения.

Рецепт пишут по специальной форме на латинском языке, предписание же больному – на русском или на национальном и русском языках. Писать рецепт принято четким, ясным почерком, чернилами или шариковой ручкой, на форменном бланке. Исправления в рецепте не допускаются.

В рецепте указываются дата (число, месяц, год), фамилия, имя, отчество и возраст больного, фамилия, имя и отчество врача. Затем следует обращение к фармацевту – Recipe:, что значит «Возьми:». На рецептурном бланке оно сокращен-

но обозначается Rp. Затем перечисляют входящие в данный рецепт названия веществ в родительном падеже[1] с указанием их количеств.

Существуют сокращенные и развернутые прописи. При выписывании лекарственных средств сокращенно в рецепте сначала указывают лекарственную форму (Solutionis... Раствора...; Suspensionis... Суспензии...; Unguenti... Мази... т.д.), затем – название лекарственного средства, концентрацию (если это необходимо), количество. В развернутой форме перечисляют все входящие в лекарственный препарат ингредиенты и их количества. Если в пропись входит несколько компонентов, сначала выписывают основное лекарственное вещество – Basis, затем следуют вспомогательные вещества – Adjuvans. Иногда выписывают вещества, улучшающие вкус, запах лекарственного препарата, которые называют исправляющими – Corrigens. Лекарственная форма определяется в ряде случаев самим лекарственным средством. Однако может возникнуть необходимость в Constituens – веществе, придающем лекарству определенную консистенцию. В этом случае Constituens приводится в рецепте после основных и вспомогательных веществ. Далее с помощью принятых обозначений отмечают ту лекарственную форму, которая должна быть изготовлена, например M.f. unguentum (Misce ut fiat unguentum – Смешай, чтобы образовалась мазь).

В настоящее время врачи чаще используют готовые лекарственные средства промышленного производства (например, драже, таблетки, мази, лекарственные средства в ампулах, флаконах и др.), которые выписывают только в сокращенной форме.

Дозы лекарственных веществ указывают в десятичной системе измерения. Единицей массы является 1 г (1,0). При дозировании лекарств пользуются и величинами менее 1,0 (0,1 – один дециграмм, 0,01 – один сантиграмм, 0,001 – один миллиграмм и т.д.). Количество жидких веществ указывают в миллилитрах (ml), граммах или каплях.

Количество капель обозначают римской цифрой, перед которой пишут gtts (сокращенное обозначение слова guttas – капель – в винительном падеже множественного числа), например gtts V (капель пять).

При выписывании лекарственных средств, дозируемых в единицах действия (ЕД), в рецепте вместо весовых или объемных количеств указывают число ЕД.

Иногда врач не приводит количество Constituens (например, в суппозиториях), предоставляя фармацевту право взять его, сколько нужно; в этом случае пишут q.s. (quantum satis), т.е. сколько потребуется, но это относится только к индифферентным веществам.

Если несколько лекарственных веществ выписывают в одной и той же дозе, то ее цифровую величину обозначают только один раз после названия последнего вещества. Для обозначения того, что отмеченное количество относится и ко всем перечисленным выше наименованиям, ставят знак $\overline{aa}$, что значит ana – поровну.

Количества веществ, входящих в пропись, указывают на правой стороне рецептурного бланка рядом с наименованием вещества (или на одну строку ниже).

В случаях, когда максимальную дозу ядовитых или сильнодействующих веществ превышают, необходимо указать их количество прописью с добавлением восклицательного знака и подписи в подтверждение того, что большая доза выписана не случайно. Если правильность выписанной дозы не подтверждена, фармацевт снижает дозу вещества (до 50% от высшей разовой дозы, указанной в Фармакопее).

---

[1] Иногда в винительном падеже.

В конце рецепта после обозначения S. (Signa. Signetur – Обозначь. Пусть будет обозначено) дают предписание больному или медицинскому персоналу о способе употребления лекарственного средства. В этой части рецепта, называемой сигнатурой (Signatura), коротко и исчерпывающе указывают: 1) дозировку (по 1 порошку, по 1 таблетке, по 1 столовой ложке, по 20 капель и т.д.); 2) время и частоту приема лекарственного средства (сколько раз в день, до еды или после еды, на ночь и т.д.); 3) способ применения препарата (внутривенно, подкожно, вводить медленно и т.д.). Выдавая больному рецепт, врач должен подписать его и поставить личную печать.

На одном рецептурном бланке выписывается только одно лекарственное средство, содержащее ядовитое или наркотическое вещество, в остальных случаях – не более 2 прописей.

Рецепты на лекарственные средства, вызывающие лекарственную зависимость (наркоманию), включенные в специальный список (морфин, промедол, кокаин и др.), и приравненные к ним вещества независимо от вида лекарственной формы выписывают на специальных бланках установленного образца с приложением штампа, круглой печати лечебного учреждения и личной печати врача. Кроме того, должна быть подпись главного врача или заведующего отделением лечебного учреждения.

Если состояние больного требует немедленного отпуска лекарственного средства из аптеки, то на рецепте слева вверху пишут: Cito (Скоро) или Statim (Тотчас). В этом случае лекарственное средство должно быть изготовлено и отпущено вне очереди.

Когда врач выписывает лекарство для себя, на рецепте пишут: Pro auctore – Для автора или Pro me – Для меня.

Иногда пользуются такими обозначениями, как официнальные и магистральные прописи (препараты, лекарственные формы). Под официнальными[1] прописями имеют в виду утвержденные МЗ РФ прописи готовых лекарственных средств, рекомендованные для медицинского применения. Изготавливаются такие препараты в основном фармацевтической промышленностью. Отдельные официнальные препараты в небольших количествах готовят заранее в аптеках и на аптечных предприятиях. Большинство таких препаратов включено в Государственный реестр лекарственных средств.

Магистральные[2] прописи составляются по усмотрению врача. Соответствующие препараты готовят в аптеке непосредственно после поступления рецепта.

Лекарственные формы могут быть дозированными (разделенными) и недозированными (неразделенными). В первом случае приводят дозу лекарственного средства (и, если нужно, Constituens) на один прием и затем обычно следует: «Выдай таких доз числом» – «Da tales doses numero» (D.t.d.N.). По таким рецептам в аптеке готовят или отпускают лекарства, разделенные на отдельные приемы. При недозированных прописях лекарственное средство выписывают общим количеством на все приемы. Его отпускают из аптеки неразделенным, и больной должен сам разделить его на число приемов, о чем в сигнатуре следует дать соответствующее разъяснение.

В рецептах допустимы сокращения, но только такие, которые не могут вызывать какие-либо недоразумения. Сокращать слова следует на согласной букве. Например, Aqua destillata сокращается Aq. destill.

---

[1] От лат. *officina* – аптека.

[2] От лат. *magister* – учитель, наставник.

Кроме того, допускается ряд других сокращений:

$\overline{aa}$ – ana	поровну
Ac. – Acidum	кислота
amp. – ampulla	ампула
Aq. – Aqua	вода
But. – Butyrum	масло (твердое)
comp. – compositus (a, um)	сложный (ая, ое)
D. – Da (Detur)	Выдай (Пусть будет выдано)
D.t.d. – Da (Dentur) tales doses	Выдай (Пусть будут выданы) такие дозы
D.S. – Da. Signa. (Dentur. Signetur.)	Выдай. Обозначь (Пусть будет выдано, обозначено)
Dec. – Decoctum	отвар
dil. – dilutus	разведенный
Emuls. – Emulsum	эмульсия
Empl. – Emplastrum	пластырь
Extr. – Extractum	экстракт
f. – fiat	образуется (образуются)
fol. – folium	лист
gtts. – guttas	капель (винительный падеж множественного числа)
in amp. – in ampullis	в ампулах
in caps. gel. – in capsulis gelatinosis	в капсулах желатиновых
in caps. gel. el. – in capsulis gelatinosis elasticis	в капсулах желатиновых эластичных
in ch. cer. – in charta cerata	в бумаге вощеной
in ch. paraff. – in charta paraffinata	в бумаге парафинированной
in tab. – in tabulettis	в таблетках
Inf. – Infusum	настой
Lin. – Linimentum	линимент
Liq. – Liquor	жидкость
M. – Misce	Смешай
M.D.S. – Misce. Da. Signa. (Misceatur. Dentur. Signetur)	Смешай. Выдай. Обозначь. (Пусть будет смешано, выдано, обозначено)
M.f. – Misce ut fiat	Смешай, чтобы образовалось
M.pil. – massa pilularum	масса пилюльная
ml	миллилитр
Mucil. – Mucilago	слизь
N. – numero	числом
Ol. – Oleum	масло (жидкое)
pil. – pilula	пилюля
Pulv. – Pulvis	порошок
pulver. – pulveratus (a, um)	порошковидный (ая, ое)
q.s. – quantum satis	сколько потребуется
rad. – radix	корень

Rp. – Recipe	Возьми
Rep. – Repete (Repetatur)	Повтори (Пусть будет повторено)
rhiz. – rhizoma	корневище
S. – Signa. (Signetur.)	Обозначь (Пусть будет обозначено)
sem. – semen	семя
sicc. – siccus (a, um)	сухой (ая, ое)
simpl. – simplex	простой
Sir. – Sirupus	сироп
Sol. – Solutio	раствор
Steril.! – Sterilisa! (Sterilisetur!)	Простерилизуй! (Пусть будет простерилизовано!)
supp. – suppositorium	суппозиторий
Tab. – tabuletta	таблетка
T-ra, Tinct. – Tinctura	настойка
Ung. – Unguentum	мазь
ut. f. pil. – ut fiant pilulae	чтобы образовались пилюли
ut. f. supp. rect. – ut fiat suppositorium rectale	чтобы образовался суппозиторий ректальный

КРАТКИЕ ГРАММАТИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ РЕЦЕПТУРЫ

В латинском языке 5 склонений (табл. I). Большинство названий лекарственных веществ относятся к I и II склонению. Значительно реже употребляется III склонение и совсем редко – IV и V.

К I склонению относятся существительные женского рода, оканчивающиеся в именительном падеже единственного числа на «а», в родительном падеже единственного числа – на «ae» (Tinctura, Pilula, Belladonna, Mentha, Cera, Ipecacuanha, Aqua).

Ко II склонению относятся существительные мужского рода, оканчивающиеся на «us» (Hyoscyamus, Numerus), реже – на «er», и существительные среднего рода на «um» (Oleum, Acidum, Linimentum, Infusum, Opium); в родительном падеже единственного числа они оканчиваются на «i». Исключением является слово bolus (жен. рода) – глина.

К III склонению относятся существительные, которые в именительном падеже единственного числа имеют различные окончания, а в родительном падеже единственного числа – «is». Например, оканчивающиеся на:

«о» – Carbo, onis (m); Mucilago, inis (f); Sapo, onis (m); Solutio, onis (f);
«os» – Flos, oris (m);
«or» – Liquor, oris (m);
«er» – Aether, eris (m); Papaver, eris (n); Piper, eris (n);
«is» – Dosis, is (f); Pulvis, eris (m); Adonis, idis (m);
«s» – Adeps, ipis (m);
«x» – Filix, icis (f); Radix, icis (f); Nux, nucis (f); Pix, picis (f); Cortex, icis (m);
«e» – Secale, is (n);

Таблица I. Сводная таблица падежных окончаний латинских склонений

Падеж	Склонение				
	I	II	III	IV	V
	NUMERUS SINGULARIS				
	f.	m.n.	m.f.n.	m.n.	f.
N.	-a	-us, -er, -um	Разные окончания	-us, -u	-es
G.	-ae	-i	-is	-us	-ei
D.	-ae	-o	-i	-ui, -u	-ei
Acc.	-am	-um	-em (im) - м. и ж. р. ср.р. = Nom	-um, -u	-em
Abl.	-a	-o	e (i)	-u, -u	-e
	NUMERUS PLURALIS				
N.	-ae	-i, -a	-es, -a (ia)	-us, -ua	-es
G.	-arum	-orum	-um (ium)	-uum	-erum
D.	-is	-is	-ibus	-ibus	-ebus
Acc.	-as	-os, -a	-es, -a (ia)	-us, -ua	-es
Abl.	-is	-is	-ibus	-ibus	-ebus

«l» – Sal, is (n);
«n» – Alumen, inis (n); Semen, inis (n);
«ur» – Sulfur, is (n).

Примечание. m – genus masculinum; f – genus femininum; n – genus neutrum.

К IV склонению относятся существительные мужского рода на «us» (Spiritus, Fructus) и среднего рода на «u», которые в родительном падеже единственного числа оканчиваются на «us», а также существительное женского рода Quercus.

К V склонению относятся существительные женского рода, оканчивающиеся в именительном падеже единственного числа на «es» (Species и др.), а в родительном падеже – на «ei».

Некоторые слова не склоняются, например Gummi, Cacao, Salep и др. Прилагательные всегда согласуются с именем существительным, к которому относятся, и ставятся после него (Aqua destillata).

В рецептах употребляют некоторые степени сравнения прилагательных, а также союзы и предлоги: purissimus – чистейший; subtilissimus – мельчайший; ut – чтобы; ad – к, до (с винительным падежом); e, ex – из; cum – с; pro – для (с творительным падежом).

Б. ПРАВИЛА ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К жидким лекарственным формам относятся растворы, слизи, эмульсии, суспензии, настои и отвары, настойки, жидкие экстракты, микстуры, линименты.

Растворы – Solutiones
(Раствор – им.п. ед. ч. Solutio,
род. п. ед. ч. Solutionis)

Раствором называют жидкую лекарственную форму, получаемую путем растворения твердого лекарственного вещества или жидкости в растворителе. В качестве растворителя чаще всего используют дистиллированную воду (Aqua destillata), реже – спирт этиловый 70%, 90%, 95% (Spiritus aethylicus 70%, 90%, 95%), глицерин (Glycerinum) и жидкие масла: вазелиновое, оливковое, персиковое (Oleum Vaselini, Oleum Olivarum, Oleum Persicorum). Соответственно выделяют водные, спиртовые, глицериновые и масляные растворы.

Истинные растворы[1] всегда прозрачны, они не должны содержать взвешенных частиц и осадка. Используют растворы для наружного и внутреннего применения, а также для инъекций[2].

Растворы для наружного применения

К растворам для наружного применения относятся растворы, которые используют в качестве глазных и ушных капель и капель для закапывания в нос, а также для примочек, промываний, спринцеваний и т.п. Капли выписывают в количестве 5–10 мл, растворы для других целей – 50–100 мл.

Растворы выписывают в сокращенной и развернутой формах.

Сокращенную форму прописи растворов используют при выписывании водных растворов, а также масляных и спиртовых растворов в случаях, когда выбор растворителя (жидкое масло или спирт определенной концентрации) определяется заводской технологией или предоставляется работнику аптеки.

При выписывании водных растворов после обозначения Rp.: (Возьми:) указывают в родительном падеже название лекарственной формы – Solutionis... (Раствора...), название лекарственного вещества, концентрацию раствора и (через тире) его количество в миллилитрах или граммах (характер раствора – водный – нигде не указывается). Далее следуют D.S. (Выдай. Обозначь) и сигнатура.

Концентрацию раствора обозначают одним из трех способов: чаще всего – в процентах, реже (при больших разведениях) – в отношениях (например, 1:1000, 1:5000 и т.п.) и совсем редко – в массо-объемных соотношениях (например, 0,1–200 ml, 0,5–180 ml и т.п.).

Примеры рецептов

Выписать 500 мл 0,02% водного растворы фурациллина (Furacilinum). Назначить для промывания раны.

Концентрация раствора в процентах

Rp.: Solutionis Furacilini 0,02% – 500 ml
D.S. Для промывания раны.

Концентрация раствора в отношениях

Rp.: Solutionis Furacilini 1:5000 – 500 ml
D.S. Для промывания раны.

Концентрация раствора в массо-объемном соотношении

Rp.: Solutionis Furacilini 0,1 – 500 ml
D.S. Для промывания раны.

При выписывании масляных или спиртовых растворов после указания лекарственной формы (Solutionis) и названия лекарственного вещества в родитель-

---

[1] Кроме истинных растворов, выделяют коллоидные растворы (например, растворы протаргола, колларгола) и растворы высокомолекулярных соединений (например, слизи).

[2] См. о лекарственных формах для инъекций.

ном падеже следуют обозначение – oleosae (масляного) или spirituosae (спиртового), а далее – концентрация и количество раствора, D.S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать 100 мл 10% масляного раствора камфоры (Camphora). Назначить для растирания области сустава.

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 10% – 100 ml
D.S. Для растирания области сустава.

2. Выписать 50 мл 1% спиртового раствора бриллиантового зеленого (Viride nitens). Назначить для смазывания пораженных участков кожи.

Rp.: Solutionis Viridis nitentis spirituosae 1% – 50 ml
D.S. Для смазывания пораженных участков кожи.

В случаях, когда раствор должен быть приготовлен с использованием в качестве растворителя какого-либо определенного жидкого масла или спирта определенной концентрации, возможна лишь *развернутая форма* прописи. При этом отдельно указывают растворимое вещество и его количество, а затем – растворитель и его количество. Далее следуют M.D.S. (Misce. Da. Signa. – Смешай. Выдай. Обозначь) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 50 мл 10% раствора анестезина (Anaesthesinum) в масле вазелиновом (Oleum Vaselini). Назначать для нанесения на раневую поверхность.

Rp.: Anaesthesini 5,0
Olei Vaselini ad 50 ml
M.D.S. Наносить на раневую поверхность.

Частица «ad» означает «до». Употребляется она в развернутой прописи и обозначает, что растворитель следует добавить к растворяемому веществу до общего количества раствора.

В качестве глазных капель (Guttae ophthalmicae) могут быть использованы водные или масляные растворы лекарственных веществ. Выписывают эти растворы по тем же правилам, что и другие растворы для наружного применения. Назначают для закапывания в конъюнктивальный мешок по 1–2 капли.

Официнальные растворы выписывают обычно без обозначения концентрации (указывают лишь название раствора и его количество).

Пример рецепта

Выписать 100 мл официнального раствора перекиси водорода (Solutio Hydrogenii peroxydi diluta). Назначить для полоскания (1 столовую ложку раствора на стакан воды).

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxydi dilutae 100 ml
D.S. Развести 1 столовую ложку
в стакане воды. Для полоскания.

Растворы для внутреннего применения

Внутрь растворы назначают обычно в количестве 5–15 мл (отмеряют градуированными стаканчиками или чайными, десертными, столовыми ложками), а также в каплях; перед употреблением их разводят небольшим количеством воды или молока (масляные растворы).

1 чайная ложка содержит водного раствора 5 мл, 1 десертная ложка – 7,5 мл, 1 столовая ложка – 15 мл. В 1 мл водного раствора содержится 20 капель.

При выписывании растворов для приема внутрь их концентрацию вычисляют таким образом, чтобы в объеме раствора, выбранном для разового применения, содержалась разовая лечебная доза лекарственного вещества.

Для выписывания рецепта необходимо определить: 1) концентрацию раствора, 2) общее количество раствора.

Пример рецепта

Выписать раствор кальция хлорида (Calcii chloridum) на 5 дней с таким расчетом, чтобы, применяя его внутрь по 1 столовой ложке, больной получал на прием по 1,5 г кальция хлорида. Назначить по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 1 столовая ложка – 15 мл – содержит 1,5 г вещества, т.е. раствор 10%.

Расчет количества раствора. Больной будет принимать раствор по 1 столовой ложке 4 раза в день в течение 5 дней, всего – 20 столовых ложек. В 1 столовой ложке – 15 мл. Следовательно, общее количество раствора – 300 мл.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi
10% – 300 ml
D.S. По 1 столовой ложке
4 раза в день.

В случаях, когда объем раствора определен, вычисляют только концентрацию.

Примеры рецептов

1. Выписать 180 мл раствора натрия бромида (Natrii bromidum) с таким расчетом, чтобы, принимая внутрь по 1 столовой ложке, больной получал на прием по 0,15 г натрия бромида. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 1 столовая ложка – 15 мл – содержит 0,15 г натрия бромида, т.е. раствор 1%.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi
1% – 180 ml
D.S. По 1 столовой ложке
3 раза в день.

2. Выписать 10 мл раствора атропина сульфата (Atropini sulfas) в такой концентрации, чтобы при назначении по 10 капель на прием больной получал 0,0005 г атропина сульфата. Назначить по 10 капель 3 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 10 капель – 0,5 мл – содержат 0,0005 г атропина сульфата, т.е. раствор 0,1%.

Rp.: Solutionis Atropini sulfatis
0,1% – 10 ml
D.S. По 10 капель 3 раза в день.

Слизи – Mucilagines
(Слизь – им. п. ед. ч. Mucilago род. п. ед. ч. Mucilaginis)

Слизи относятся к растворам высокомолекулярных соединений и представляют собой вязкие, клейкие жидкости.

Слизи получают путем растворения слизистых веществ растительного происхождения (например, камедей[1]) или путем извлечения слизистых веществ из рас-

[1] Камедь – засохший на воздухе сок, выступающий из трещин стволов и ветвей некоторых растений – абрикоса обыкновенного, отдельных видов акаций и др.

тительного сырья методом настаивания (слизь семян льна, слизь из корня алтея). Слизь получают также из крахмала при обработке его горячей водой.

Чаще всего применяют слизь камеди абрикосовой (Mucilago Gummi Armeniacae), камеди аравийской (Mucilago Gummi arabici), слизь из корня алтея (Mucilago radicis Althaeae) и слизь из крахмала (Mucilago Amyli).

Все слизи официнальны, поэтому концентрация каждой определена и в рецептах не приводится; указывают лишь название слизи и ее количество.

Пример рецепта

Выписать микстуру, состоящую из 1,5 г хлоралгидрата (Chloralum hydratum) и 50 мл слизи из крахмала (Mucilago Amyli) с водой поровну. Назначить для одной клизмы.

Rp.: Chlorali hydrati 1,5
Mucilaginis Amyli
Aquae destillatae aa 25 ml
M.D.S. Для одной клизмы.

Применяют слизи обычно в качестве обволакивающих средств вместе с лекарственными средствами, которые оказывают раздражающее действие.

Слизи нередко вводят в состав микстур, которые содержат нерастворимые вещества. Благодаря густой (вязкой) консистенции слизи удерживают нерастворимые вещества во взвешенном состоянии длительное время.

Со слизями одновременно нельзя назначать спиртовые препараты, кислоты и щелочи, так как они изменяют консистенцию слизей.

Суспензии – Suspensiones
(Суспензия – им. п. ед. ч. Suspensio, род. п. ед. ч. Suspensionis)

Суспензии[1] (взвеси) – жидкие лекарственные формы, в которых твердые мелкораздробленные нерастворимые лекарственные вещества находятся во взвешенном состоянии в какой-либо жидкости.

Суспензии представляют собой дисперсные системы, состоящие из дисперсионной среды (вода, растительное масло, глицерин и т.п.) и дисперсной фазы (частицы твердых лекарственных веществ, практически нерастворимые в данной жидкости).

От коллоидных растворов суспензии отличаются бóльшими размерами взвешенных частиц (более 0,1 мкм). В зависимости от величины частиц различают тонкие (0,1–1 мкм) и грубые (более 1 мкм) суспензии.

Назначают суспензии для наружного и внутреннего употребления. Некоторые суспензии применяют парентерально. При этом надо иметь в виду, что суспензии следует вводить внутримышечно или в полости тела.

Выписывают суспензии в двух формах прописи: сокращенной и развернутой.

Сокращенная форма прописи возможна в случае, если дисперсионной средой суспензии является вода. Сокращенная форма прописи начинается с названия лекарственной формы – Suspensionis...(Суспензии...), далее указываются лекарственное вещество, концентрация суспензии и ее количество. Затем следуют D.S[2]. и сигнатура. В сигнатуре указывают количество суспензии для разового применения, способ и частоту применения, а также отмечают: «Перед употреблением взбал-

---

[1] От лат. *suspensio* - подвешивание.

[2] Если суспензия выпускается в ампулах (например, суспензия гидрокортизона ацетата), соответственно пишется: D.t.d. N. in ampullis.

тывать». Аптека отпускает готовые суспензии в упаковках с этикетками аналогичного содержания.

Пример рецепта

Выписать 10 мл водной суспензии, содержащей 0,5% гидрокортизона ацетата (Hydrocortisoni acetas). Назначить для закапывания в глаз по 2 капли 4 раза в день. Перед употреблением взбалтывать.

Rp.: Suspensionis Hydrocortisoni acetatis 0,5% – 10 ml
D.S. По 2 капли в глаз 4 раза в день.
Перед употреблением взбалтывать.

Некоторые суспензии для наружного и внутреннего применения выпускаются фармацевтической промышленностью в готовом виде, т.е. они официнальны. Такие суспензии выписывают только в сокращенной форме. При этом концентрацию суспензии можно не указывать, за исключением тех случаев, когда суспензия выпускается в разных концентрациях.

Пример рецепта

Выписать100 мл суспензии гризеофульвина (Griseofulvinum). Назначить по 1 десертной ложке 3 раза в день. Перед употреблением взбалтывать.

Rp.: Suspensionis Griseofulvini 100 ml
D.S. По 1 десертной ложке 3 раза в день.
Перед употреблением взбалтывать.

Магистральные суспензии, которые готовят не на дистиллированной воде, а на других формообразующих веществах (глицерин, масло вазелиновое и пр.), выписывают только в развернутой форме. При этом отдельно указывают все ингредиенты суспензии и их количества, после чего следуют M.f. suspensio (Misce ut fiat suspensio. – Смешай, чтобы образовалась суспензия) и D.S.

Пример рецепта

Выписать 50 мл стерильной суспензии на вазелиновом масле (Oleum Vaselini), содержащей 0,5% трихомонацида (Trichomonacidum). Назначить для введения в мочевой пузырь по 10 мл. Перед употреблением взбалтывать.

Rp.: Trichomonacidi 0,25
Olei Vaselini ad 50 ml
M.f. suspensio
Sterilisetur!
D.S. Вводить в мочевой пузырь по 10 мл.
Перед употреблением взбалтывать.

Суспензии, состоящие более чем из 2 ингредиентов, можно рассматривать как разновидность микстур (Mixturae agitandae).

***Эмульсии для внутреннего применения*[1]**
Emulsa ad usum internum
(Эмульсия – им. п. ед. ч. Emulsum,
род. п. ед. ч. Emulsi)

Эмульсия – это жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (жирные масла, бальзамы) находятся в водной среде во взвешенном состоянии в виде мельчайших капель. Внешне эмульсии имеют сходство с молоком.

[1] Выделяют и эмульсии для наружного применения (см. *Линименты*).

По способу приготовления эмульсии подразделяют на масляные (Emulsa oleosa) и семенные (Emulsa seminalia).

Масляные эмульсии готовят из жидких масел: касторового (Oleum Ricini), миндального (Oleum Amygdalarum), рыбьего жира (Oleum jecoris) и др.

Чтобы из масла и воды образовалась эмульсия, необходимо эмульгировать масло, т.е. разделить его на мельчайшие капли. С этой целью масло смешивают со специальными веществами – эмульгаторами. В качестве эмульгаторов используют камеди, например камедь абрикосовую (Gummi Armeniacae), а также желатозу (Gelatosa)[1].

Для оптимального эмульгирования берут 2 части масла, 1 часть эмульгатора и 17 частей воды. Если количество масла в рецепте не обозначено, то из 10 частей масла приготавливают 100 частей эмульсии. Так, если нужно 200 мл эмульсии, то берут 20 мл масла, 10,0 желатозы и 170 мл воды.

Выписывают масляные эмульсии в двух формах: сокращенной и развернутой.

В сокращенной форме прописи после названия лекарственной формы – Emulsi...(Эмульсии...) следуют название масла, его количество и (через тире) общее количество эмульсии.

В развернутой форме прописи отдельно указывают масло, эмульгатор и воду, обозначая их количества. После этого следует M.f. emulsum (Misce ut fiat emulsum. – Смешай, чтобы образовалась эмульсия), что указывает на специальный процесс образования эмульсии. Заканчивается латинская часть рецепта обозначением D.S.

Примеры рецептов

Выписать 200 мл эмульсии из 30 мл рыбьего жира (Oleum jecoris). Назначить на 2 приема.

Сокращенная пропись

Rp.: Emulsi olei jecoris
30 ml – 200 ml
D.S. На 2 приема.

Развернутая пропись

Rp.: Olei jecoris 30 ml
Gelatosae 15,0
Aquae destillatae ad 200 ml
M.f. emulsum
D.S. На 2 приема.

Если соотношения ингредиентов эмульсии стандартны (2:1:17), то ее концентрацию можно не указывать (указывают только количество эмульсии).

В эмульсию могут быть включены различные лекарственные вещества. В таких случаях в полусокращенном[2] варианте прописи дополнительное вещество принято писать после эмульсии, а в развернутой прописи его пишут после тех ингредиентов, которые образуют эмульсию[3].

Примеры рецептов

Выписать 200 мл эмульсии из масла миндального (Oleum Amygdalarum) с прибавлением 0,2 г кодеина фосфата (Codeini phosphas).

---

[1] Желатоза – продукт неполного гидролиза желатины.

[2] Полусокращенной называют пропись, в которой один из ингредиентов (в данном случае эмульсия) приведен в сокращенной форме.

[3] Такие лекарственные формы по существу являются микстурами.

Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Полусокращенная пропись

Rp.: Emulsi olei Amygdalarum 200 ml
Codeini phosphatis 0,2
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Развернутая пропись

Rp.: Olei Amygdalarum 20 ml
Gummi Armeniacae 10,0
Aquae destillatae ad 200 ml
Codeini phosphatis 0,2
M.f. emulsum
D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Семенные эмульсии получают путем растирания с водой семян сладкого миндаля, земляного ореха, тыквы и др. В таких семенах содержатся масла и слизистые вещества белковой природы, которые обладают эмульгирующими свойствами. В связи с этим при приготовлении семенных эмульсий специальные эмульгаторы не добавляют. Концентрация семенных эмульсий (отношение количества семян к общему количеству эмульсии) 1:10. Используют семенные эмульсии редко.

Настои и отвары – Infusa et Decocta
(Настой – им. п. ед. ч. Infusum,
род. п. ед. ч. Infusi,
Отвар – им. п. ед. ч. Decoctum,
род. п. ед. ч. Decocti)

Настоями и отварами называют жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из растительного сырья.

Настои чаще всего готовят из частей растений (табл. II), биологически активные компоненты которых легко извлекаются (из листьев, цветков, травы). Реже настои приготовляют из плотных частей растений.

Отвары обычно готовят из коры, корней и корневищ, иногда также и из листьев (например, листьев толокнянки).

Настои и отвары приготовляют в аптеках непосредственно перед выдачей больному. Они быстро разлагаются, поэтому их выписывают на 3–4 дня и рекомендуют хранить в прохладном месте.

Настои и отвары предназначены для внутреннего и, реже, для наружного применения (полоскания и т.п.). Если их назначают внутрь, то дозируют столовыми, десертными, чайными ложками и градуированными стаканчиками.

Выписывают настои и отвары только в сокращенной форме с указанием количества лекарственного сырья и общего количества настоя или отвара. После на-

Таблица II. Части растений, из которых готовят настои и отвары

Название части растения	Им. п. ед. ч.	Род. п. ед. ч.
Кора	cortex	corticis
Корень	radix	radicis
Корневище	rhizoma	rhizomatis
Лист	folium	folii
Трава	herba	herbae
Цветок	flos	floris

звания лекарственной формы – Infusi...(Настоя...), Decocti...(Отвара...) – обязательно указывают части растения (листья, кора, корневище с корнями и др.), название растения, количество лекарственного сырья в граммах и (через тире) общее количество настоя или отвара. Далее следуют D.S. (Выдай. Обозначь) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 180 мл настоя из 0,6 г травы термопсиса (herba Thermopsidis). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Infusi herbae Thermopsidis
0,6 – 180 ml
D.S. По 1 столовой ложке
3 раза в день.

В ГФХ принятые концентрации ряда настоев и отваров указаны в отношениях (например, 1:30 для настоев травы горицвета, корневища с корнями валерианы и др.). В этих случаях для выписывания настоев или отваров необходим пересчет концентрации на массо-объемную.

Пример рецепта

Выписать на 3 дня настой травы горицвета (herba Adonidis vernalis) в концентрации 1:30. Назначить по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Расчет для прописи. Прежде всего надо определить общее количество настоя. По 1 столовой ложке 4 раза в день на 3 дня – 12 столовых ложек, т.е. 180 мл. Затем следует вычислить количество лекарственного сырья (травы горицвета). Концентрация настоя 1:30. Это значит, что из 1,0 г травы горицвета приготовят 30 мл настоя; для приготовления 180 мл настоя требуется 6,0 г лекарственного сырья.

Rp.: Infusi herbae Adonidis
vernalis 6,0 – 180 ml
D.S. По 1 столовой ложке
4 раза в день.

Из растительного сырья с невысокой активностью настои и отвары готовят в концентрации 1:10, т.е. на 10 частей отвара или настоя берут 1 часть растительного сырья. В этом случае количество растительного сырья в рецептах может быть не указано.

Пример рецепта

Выписать 200 мл отвара из коры дуба (cortex Quercus). Назначить для полоскания.

Rp.: Decocti corticis Quercus 200 ml
D.S. Для полоскания.

В аптеке для приготовления 200 мл этого отвара возьмут 20,0 г коры дуба.

Сборы лекарственные[1] *– Species*
(Сборы - им. п. ед. ч. Species,
род. п. ед. ч. Specierum)

Сборы лекарственные представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного растительного лекарственного сырья. Иногда к расти-

[1] Сборы лекарственные относят к твердым лекарственным формам, однако их целесообразно изучать вместе с настоями и отварами.

тельному сырью добавляют соли, эфирные масла и пр. Степень измельчения растительного сырья зависит от назначения сбора.

Сборы могут быть предназначены для внутреннего употребления (из них готовят настои, отвары), для сжигания и вдыхания образовавшегося дыма (курительные сборы), для наружного применения (для полоскания, примочек, ванн и др.). При отпуске сбора из аптеки дают подробное указание о способе его использования (для сборов промышленного производства такие указания приводятся на упаковке).

Различают сборы дозированные и недозированные. Дозированные сборы выписывают в случаях, когда в их состав входит лекарственное растительное сырье, содержащее сильнодействующие вещества. В рецепте указывают каждый ингредиент сбора и его количество. Затем следуют M.f. species (Misce ut fiat species), D.t.d.N... и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 10 доз сбора, содержащих по 2,0 г травы горицвета (herba Adonidis vernalis) и 1,5 г корневища с корнями валерианы (rhizoma cum radicibus Valerianae). Дозу сбора заварить стаканом кипятка и настаивать в течение 30 мин; принимать по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Herbae Adonidis vernalis 2,0
Rhizomatis cum radicibus
Valerianae 1,5
M.f. species
D.t.d. N 10
S. Дозу сбора заваривать стаканом
кипятка и настаивать
в течение 30 мин.
Принимать по 1 столовой ложке
3 раза в день.

В ГФХ приведен официнальный сбор противоастматический — Species antiasthmaticae. Кроме того, фармацевтической промышленностью выпускается ряд других сборов. Выписывают такие сборы с указанием их назначения и количества.

Пример рецепта

Выписать 100,0 г сбора противоастматического (species antiasthmaticae). Назначить по 1/2 чайной ложки для сжигания и вдыхания дыма.

Rp.: Specierum antiasthmaticarum 100,0
D.S. По 1/2 чайной ложки сжигать
и вдыхать дым.

Настойки — Tincturae
(Настойка — им. п. ед. ч. Tinctura, род. п. ед. ч. Tincturae)

Настойки представляют собой жидкие прозрачные, в разной степени окрашенные[1] спиртовые извлечения из растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

---

[1] Название *tinctura* произошло от лат. *tinctio* — окрашивание.

Настойки приготовляют путем настаивания растительного материала (чаще на 70% спирте этиловом) или путем растворения экстрактов.

Все настойки официнальны (их готовят на фармацевтических заводах). В отличие от настоев и отваров настойки являются стойкой лекарственной формой. При обычной температуре, в хорошо закупоренных склянках, в защищенном от света месте настойки могут сохраняться долгое время.

Так как настойки официнальны и приготовление их определено заводской технологией, при выписывании настоек в рецептах не указывают ни части растений, ни концентрации настоек. Пропись начинают с названия лекарственной формы – Tincturae...(Настойки...), затем следует название растения и указывается количество настойки. Дозируют настойки каплями: от 5 до 30 капель на прием – в зависимости от активности настойки. Соответственно этому общее количество выписываемой настойки составляет 5–30 мл.

Пример рецепта

Выписать 25 мл настойки валерианы (Valeriana). Назначить по 25 капель на прием 3–4 раза в день.

Rp.: Tincturae Valerianae 25 ml
D.S. По 25 капель на прием
3–4 раза в день.

Когда назначают сочетание нескольких настоек (сложные настойки), их берут поровну, если терапевтическая доза их одинакова.

Пример рецепта

Выписать 20 мл настойки ландыша (Convallaria) и настойки валерианы (Valeriana) поровну. Назначить по 20 капель 3 раза в день.

Rp.: Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae āā 10 ml
M.D.S. По 20 капель на прием 3 раза в день.

Если дозы смешиваемых настоек различны, то одну настойку берут во столько раз меньше другой, во сколько раз ее однократная доза меньше однократной дозы другой настойки.

Настойки можно выписывать вместе с другими лекарственными веществами в виде микстур.

Экстракты – Extracta
(Экстракт – им. п. ед. ч. Extractum, род. п. ед. ч. Extracti)

Экстракты представляют собой концентрированные вытяжки, полученные из лекарственного растительного сырья.

В зависимости от консистенции различают экстракты жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты (им. п. ед. ч. – Extractum fluidum, род. п. ед. ч. – Extracti fluidi) представляют собой окрашенные жидкости, густые экстракты (им. п. ед. ч. – Extractum spissum, род. п. ед. ч. – Extracti spissi) – вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие экстракты (им. п. ед. ч. – Extractum siccum, род. п. ед. ч. – Extractu sicci) – сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

В качестве экстрагента при получении жидких экстрактов используют спирт этиловый (обычно 70%), при получении густых экстрактов – воду (обычно с добавлением хлороформа, раствора аммиака), спирт этиловый, эфир. Сухие экстракты приготовляют путем высушивания густых экстрактов.

Концентрация жидких экстрактов обычно 1:1. Густые и сухие экстракты имеют более высокую концентрацию.

Все экстракты официнальны и изготовляются заводским способом. Поэтому при выписывании экстрактов ни характер растительного сырья, ни концентрации экстрактов в рецепте не указывают.

После названия лекарственной формы – Extracti...(Экстракта...) следуют название растения и обязательное указание о характере экстракта – fluidi (жидкого), spissi (густого), sicci (сухого). Затем указывают количество экстракта. Далее следуют D.S. и сигнатура. Жидкие экстракты дозируют в каплях.

Пример рецепта

Выписать 20 мл экстракта крушины (Frangula) жидкого. Назначить по 20 капель 3 раза в день.

Rp.: Extracti Frangulae fluidi 20 ml
D.S. По 20 капель на прием
3 раза в день.

Густые и сухие экстракты выписывают в капсулах, порошках, таблетках, суппозиториях, пилюлях (см. соответствующие разделы).

Новогаленовы препараты

Новогаленовы препараты получают в результате специальной обработки растительного лекарственного сырья. Они представляют собой водно-спиртовые, спирто-хлороформные и другие извлечения из лекарственного растительного сырья. Новогаленовы препараты отличаются от галеновых (настойки, экстракты) высокой степенью очистки от балластных веществ и содержат в основном сумму действующих веществ растения. В связи с этим их назначают не только для приема внутрь, но и парентерально.

Новогаленовы препараты готовят фабрично-заводским путем. Каждый новогаленов препарат имеет специальное название.

Выпускают новогаленовы препараты для инъекций в ампулах, для внутреннего применения – во флаконах. При выписывании таких препаратов в рецептуре указывают только их название и количество, так как они официнальны.

Пример рецепта

Выписать 15 мл адонизида (Adonisidum). Назначить по 15 капель 3 раза в день.

Rp.: Adonisidi 15 ml
D.S. По 15 капель
3 раза в день.

Микстуры – Mixturae

Микстурами называют жидкие лекарственные формы, которые получают при растворении или смешивании в различных жидких основах (в воде, спирте, глицерине, растительных маслах и др.) нескольких твердых веществ или при смешивании нескольких жидкостей (растворы, настои, отвары, настойки, экстракты и т.п.). Микстуры содержат 3 и более ингредиентов. Микстуры могут быть прозрачными, мутными и даже с осадком. Последние перед употреблением следует взбалтывать. Такие микстуры носят название Mixturae agitandae (Микстуры, требующие взбалтывания). Назначают микстуры чаще всего внутрь, реже – наружно.

Микстуры обычно выписывают в развернутом варианте, т.е. в рецепте перечисляют все входящие в микстуру ингредиенты и их количества, а также выписывают в так называемой полусокращенной прописи. В таких случаях часть ингредиентов приводится в сокращенной форме. Это могут быть растворы, настои, отвары, эмульсии, слизи и т.п. Остальные ингредиенты перечисляют так же, как и в развернутом варианте. При выписывании микстур для внутреннего употребления следует исходить из доз лекарственных веществ на 1 прием и количества приемов.

Примеры рецептов

1. Выписать 180 мл микстуры с содержанием по 0,015 г кодеина фосфата (Codeini phosphas) и 0,5 г калия бромида (Kalii bromidum) на прием.

Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Развернутая пропись

Rp.: Codeini phosphatis 0,18
Kalii bromidi 6,0
Aquae destillatae ad 180 ml
M.D.S. По 1 столовой ложке
3 раза в день.

Полусокращенная пропись

Rp.: Codeini phosphatis 0,18
Solutionis Kalii bromidi 6,0 – 180 ml
M.D.S. По 1 столовой ложке
3 раза в день.

2. Выписать на 12 приемов микстуру, состоящую из настоя травы горицвета (herba Adonidis vernalis) 1:30 с прибавлением натрия бромида (Natrii bromidum) по 0,5 г и кодеина фосфата (Codeini phosphas) по 0,01 г на прием. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0 – 180 ml
Natrii bromidi 6,0
Codeini phosphatis 0,12
M.D.S. По 1 столовой ложке
3 раза в день.

Линименты – Linimenta
(Линимент – им. п. ед. ч. Linimentum, род. п. ед. ч. Linimenti)

Линименты[1] – это лекарственная форма для наружного применения. Большинство линиментов представляют собой однородные смеси в виде густых жидкостей. Это могут быть эмульсии (линимент алоэ, линимент аммиачный, линимент «Нафтальгин»), суспензии (линимент бальзамический по А.В. Вишневскому), эмульсии-суспензии (линименты синтомицина, стрептоцида), микстуры (линимент метилсалицилата сложный, линимент скипидарный сложный, линимент «Санитас» и др.).

Кроме того, линименты могут быть в виде студнеобразных масс, плавящихся при температуре тела (оподельдоки[2], или мыльные линименты). Такие линименты относятся к мягким лекарственным формам.

---

[1] *Linimentum* от лат. *linere* – втирать, намазывать.

[2] Оподельдоки – от итал. *opo del doctore* – произведение опытного человека. Основу оподельдоков составляют алкоголи натриевого мыла, которые имеют студневидную консистенцию. В состав оподельдоков могут входить эфирные масла, камфора, раствор аммиака и др.

В настоящее время ряд линиментов выпускается в готовом виде промышленностью. Эти линименты выписывают в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать 25 мл официнального линимента синтомицина 5% (Linimentum Synthomycini 5%). Для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Linimenti Synthomycini 5% – 25 ml
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Линименты-эмульсии и линименты-суспензии перед употреблением следует взбалтывать, о чем в сигнатуре рецепта делается соответствующее указание. Эти линименты отпускаются аптекой с этикеткой: «Перед употреблением взбалтывать».

Магистральные линименты выписывают в развернутой форме. После указания ингредиентов линимента и их количества пишут: M.f. linimentum (Misce ut fiat linimentum. – Смешай, чтобы образовался линимент) и D.S.

Пример рецепта

Выписать линимент, состоящий из 20 мл хлороформа (Chloroformium) и 40 мл масла беленного (Oleum Hyoscyami). Для растирания области пораженного сустава.

Rp.: Chloroformii 20 ml
Olei Hyoscyami 40 ml
M.f. linimentum
D.S. Для растирания области
пораженного сустава.

Прочие жидкие лекарственные формы

К жидким лекарственным формам относятся также медицинские масла, соки свежих растений, жидкие органопрепараты, лекарственные сиропы.

Медицинские масла – это масляные экстракты лекарственных растений, например беленное масло (Oleum Hyoscyami), масло зверобоя (Oleum Hyperici), масло шиповника (Oleum Rosae), масло облепихи (Oleum Hippopheae).

Соки свежих растений в качестве лекарственных препаратов получают путем смешивания 85 частей сока свежего растения с 15 частями спирта этилового 95% (для денатурирования ферментов сока) и 0,3% хлорэтона (в качестве консерванта). После нагревания такой смеси выпадает осадок, который отфильтровывают. Из лекарственных препаратов можно указать сок подорожника (Succus Plantaginis), сок каланхоэ (Succus Kalanchoës), сок алоэ (Succus Aloës) и др.

Жидкие органопрепараты представляют собой официнальные жидкие вытяжки из тканей убойного скота. К таким препаратам относятся: паратиреоидин (Parathyreoidinum) – вытяжка из паращитовидных желез убойного скота, питуитрин (Pituitrinum) – вытяжка из задних долей гипофизов убойного скота и др. Такого рода препараты подвергают биологической стандартизации и дозируют в единицах действия.

Лекарственные сиропы – это смеси экстрактов лекарственных растений с сахарным сиропом. Например, алтейный сироп (Sirupus Althaeae) состоит из 2 частей сухого экстракта алтейного корня и 98 частей сахарного сиропа.

2. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К мягким лекарственным формам относятся мази, кремы, пасты, суппозитории и пластыри.

Мази – Unguenta
(Мазь – им. п. ед. ч. Unguentum,
род. п. ед. ч. Unguenti)

Мази – мягкие лекарственные формы, имеющие вязкую консистенцию и назначаемые для наружного применения.

Мази получают путем смешивания различных лекарственных веществ (basis) с формообразующими веществами (constituens), называемыми мазевыми основами.

В качестве мазевых основ обычно используют вещества или смеси веществ, обладающие высокой мажущей способностью, хорошо смешивающиеся, но не реагирующие с лекарственными веществами и не изменяющие своих свойств под влиянием света и воздуха. Указанным требованиям в разной степени соответствуют некоторые продукты переработки нефти (вазелин, вазелиновое масло), животные жиры (жир свиной очищенный), жироподобные вещества, воски (ланолин, пчелиный воск, спермацет) и синтетические вещества.

Мази, как правило, являются недозированными лекарственными формами, поэтому в рецептах их выписывают общим количеством. Лишь при назначении в мазях веществ для резорбтивного действия мази следует выписывать дозированно, т.е. разделенными на отдельные (разовые) дозы.

Различают простые и сложные мази. Простыми считаются мази, состоящие только из 2 ингредиентов: одного действующего и одного формообразующего вещества. Мази, включающие в свой состав более 2 ингредиентов, называют сложными.

В настоящее время большинство простых и сложных мазей выпускается фармацевтической промышленностью в готовом виде. Такие мази являются официнальными и выписываются только в сокращенной форме без указания их состава и концентрации[1] лекарственных веществ. При этом пропись начинают с указания лекарственной формы, т.е. со слова Unguenti (род. п. ед. ч.).

Пример рецепта

Выписать 20,0 г официнальной цинковой мази (Unguentum Zinci). Для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Unguenti Zinci 20,0
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Аналогичным образом выписывают мази, имеющие коммерческие названия (например, Unguentum «Efcamonum»).

При прописывании в рецептах магистральных мазей руководствуются следующими правилами.

Если необходимо выписать простую мазь, приготавливаемую на вазелине, обычно пользуются сокращенной, реже – развернутой формой прописи. При этом в сокращенной форме прописи концентрацию действующего вещества обычно указывают в процентах.

[1] Если официнальную мазь выпускают в разных концентрациях (например, ихтиоловая мазь – Unguentum Ichthyoli 10%, 20%), в рецепте указывают ее концентрацию.

Примеры рецептов

Выписать 50,0 г мази на вазелине, содержащей 1% неомицина сульфата (Neomycini sulfas). Для смазывания пораженных участков кожи.

Сокращенная пропись

Rp.: Unguenti Neomycini sulfatis 1% – 50,0
D.S. Смазывать пораженные участки кожи.

Развернутая пропись

Rp.: Neomycini sulfatis 0,5
Vaselini ad 50,0
M.f. unguentum
D.S. Смазывать пораженные участки кожи.

Если в рецепте мазевая основа не указана и мазь неофицинальна, то ее готовят на вазелине. Для глазных мазей в таких случаях применяют основу, состоящую из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина сорта «для глазных мазей»[1].

Все сложные и простые неофицинальные мази, которые готовят не на вазелине, а на других мазевых основах, выписывают только в развернутой форме. Кроме того, развернуто принято выписывать простые мази, содержащие в качестве basis вещества, активность которых выражается не в единицах массы (весовых), а в единицах действия.

В развернутой форме прописи перечисляют все ингредиенты мази – действующее вещество, мазевую основу и указывают их количества; рецепт заканчивают предписанием M.f. unguentum (Misce ut fiat unguentum. – Смешай, чтобы образовалась мазь).

Примеры рецептов

1. Выписать 5,0 г мази на ланолине и вазелине (1:9), содержащей 20% сульфацил-натрия (Sulfacylum-natrium). Под веко 3 раза в день.

Rp.: Sulfacylum-natrii 1,0
Lanolini 0,4
Vaselini ad 5,0
M.f. unguentum
D.S. Под веко
3 раза в день.

2. Выписать 50,0 г мази, содержащей по 15 000 ЕД микогептина (Mycoheptinum) в 1,0 г. Для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Mycoheptini 750 000 ED
Vaselini ad 50,0
M.f. unguentum
D.S. Наносить на пораженные
участки кожи.

Общее количество мазей для лечения поражений кожи и слизистых оболочек обычно достигает 20,0–100,0 г и более. Глазные мази принято выписывать в количестве не более 5,0–10,0 г.

Мази отпускают из аптеки обычно в банках или тубах. В рецептах каких-либо указаний относительно упаковки мазей не делают.

---

[1] По ГФХ (с. 720) это вазелин, очищенный от восстанавливающих примесей, подвергнутый горячему фильтрованию и стерилизации.

Применяют мази в большинстве случаев для лечения поражений кожи и слизистых оболочек в расчете на местное действие. Вместе с тем входящие в состав мазей действующие вещества могут в ряде случаев оказывать резорбтивное или рефлекторное действие.

Пасты — Pastae
(Паста — им. п. ед. ч. Pasta
род. п. ед. ч. Pastae)

Пасты[1] — это разновидности мазей с содержанием порошкообразных веществ не менее 25% (близкие по консистенции к тесту). Количество порошкообразных веществ в пастах обычно не превышает 60–65%. При температуре тела пасты размягчаются.

Пасты длительнее мазей удерживаются на месте приложения. Благодаря большему содержанию порошкообразных веществ пасты в отличие от мазей обладают выраженными адсорбирующими и подсушивающими свойствами.

Пасты относятся к числу недозированных лекарственных форм, поэтому их выписывают общим количеством. Магистральные пасты выписывают только в развернутой форме с указанием всех ингредиентов и их количеств. Рецепт заканчивают предписанием: M.f. pasta (Misce ut fiat pasta. — Смешай, чтобы образовалась паста).

Если количество порошкообразных веществ в пасте менее 25%, добавляют один или несколько индифферентных порошков, таких, как крахмал (Amylum), цинка окись (Zinci oxydum), глина белая (Bolus alba) и др.

Пример рецепта

Выписать 50,0 г пасты на вазелине (Vaselinum), содержашей 20% йодоформа (Iodoformium). Для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Iodoformii 10,0
Amyli
Zinci oxydi $\overline{aa}$ 5,0
Vaselini ad 50,0
M.f. pasta
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Некоторые пасты готовит фармацевтическая промышленность. Эти пасты выписывают в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать 25,0 г официнальной цинково-салициловой пасты (Pasta Zinci-salicylata). Назначить для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Pastae Zinci-salicylatae 25,0
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Суппозитории — Suppositoria
(Суппозиторий — им. п. ед. ч. Suppositorium
вин. п. ед. ч. Suppositorium
вин. п. мн. ч. Suppositoria)

Суппозитории — дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела.

Различают суппозитории ректальные (свечи) — suppositoria rectalia, вагинальные — suppositoria vaginalia и палочки — bacilli (ГФХ).

[1] От лат. *pasta* — тесто.

В качестве *constituens* для приготовления суппозиториев используют вещества плотной консистенции, которые плавятся при температуре тела (не выше 37 °С), не обладают раздражающими свойствами, плохо всасываются через слизистые оболочки, не вступают в химическое взаимодействие с лекарственными веществами.

Наиболее подходящими основами для суппозиториев являются масло какао и жир коричника японского. Кроме того, широкое применение в производстве свечей получили основы желатиноглицериновые (смесь желатины, глицерина и воды) и мыльно-глицериновые (сплав медицинского мыла и глицерина).

Лекарственные вещества в суппозиториях применяют для местного, а в ректальных суппозиториях – и для резорбтивного действия. В связи с этим при назначении в ректальных суппозиториях ядовитых и сильнодействующих веществ необходимо соблюдать такие же правила о высших дозах, как для лекарственных форм, применяемых внутрь.

Ректальные суппозитории обычно имеют форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Масса их колеблется от 1,1 до 4,0 г[1]. Максимально допустимый диаметр 1,5 см. Если в рецепте масса ректальных суппозиториев не указана, то их изготавливают массой 3,0 г.

Вагинальные суппозитории по форме могут быть сферическими (шарики – globuli), яйцевидными (овули – ovula) или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии – pessaria).

Масса вагинальных суппозиториев от 1,5 до 6,0 г. Если в рецепте масса вагинальных суппозиториев не указана, то их обычно изготовляют массой 4,0 г.

В настоящее время большинство суппозиториев выпускают в готовом виде предприятия фармацевтической промышленности.

Суппозитории, выпускаемые фармацевтической промышленностью, как и все прочие официнальные лекарственные формы, выписывают, пользуясь сокращенной формой прописи. При этом пропись начинается с указания лекарственной формы – Suppositorium... (Суппозиторий... – вин. п. ед. ч.). Далее после предлога cum (с) следуют название лекарственного вещества (в тв. п. ед. ч.) и его доза. Пропись заканчивается предписанием D.t.d.N. и сигнатурой.

Пример рецепта

Выписать 10 официнальных ректальных суппозиториев, содержащих по 0,2 г ихтиола (Ichthyolum). Назначить по 1 суппозиторию утром и на ночь.

Rp.: Suppositorium cum Ichthyolo 0,2
D.t.d.N. 10
S. По 1 суппозиторию утром и на ночь.

В некоторых случаях официнальным суппозиториям сложного состава дается коммерческое название, например суппозитории «Анузол», «Бетиол» и др.

При выписывании таких суппозиториев пропись ограничивается указанием лекарственной формы в вин. п. мн. ч. (Suppositoria), названия в именительном падеже и числа суппозиториев. Дозы лекарственных веществ в таком рецепте не приводят.

Пример рецепта

Выписать 10 суппозиториев «Бетиол» («Bethiolum»). Назначить по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Rp.: Suppositoria «Bethiolum» N. 10
D.S. По 1 суппозиторию 2 раза в день.

---

[1] Ректальные суппозитории, используемые в педиатрической практике, должны иметь массу 0,5–1,5 г.

Относительно редко ректальные и вагинальные суппозитории готовят в аптеках по магистральным прописям. Такие суппозитории выписывают в рецептах в развернутой форме с перечислением всех ингредиентов и их доз. Дозы веществ (basis, constituens), входящих в состав суппозиториев, в рецепте можно указать из расчета как на один, так и на все суппозитории. Наиболее распространенной является форма прописи с указанием дозировки ингредиентов из расчета на один суппозиторий.

В рецепте количество основы можно не указывать. В таком случае вместо количества формообразующего вещества следует писать q.s. (quantum satis – сколько потребуется).

Примеры рецептов

Выписать 6 ректальных суппозиториев, содержащих по 0,02 г промедола (Promedolum). Назначить по 1 суппозиторию при болях.

Прописи на один суппозиторий:

Rp.: Promedoli 0,02
Olei Cacao 3,0
M.f. suppositorium rectale
D.t.d.N. 6
S. По 1 суппозиторию при болях.

Rp.: Promedoli 0,02
Olei Cacao q.s.
ut f. suppositorium rectale
D.t.d.N. 6
S. По 1 суппозиторию при болях.

Прописи на все суппозитории:

Rp.: Promedoli 0,12
Olei Cacao 18,0
M.f. suppositoria rectalia N. 6
D.S. По 1 суппозиторию при болях.

Rp.: Promedoli 0,12
Olei Cacao q.s.
ut f. suppositoria rectalia N. 6
D.S. По 1 суппозиторию при болях.

Палочки (bacilli) как одна из разновидностей суппозиториев предназначаются для введения в мочеиспускательный канал, шейку матки, свищевые ходы и т.п. В настоящее время эта лекарственная форма применяется редко. Палочки обычно изготавливают в форме цилиндров с заостренным концом в аптеке по магистральным прописям. Выписывают палочки в развернутой форме, указывая не только перечень ингредиентов и доз, но и размеры палочек.

Пример рецепта

Выписать 6 палочек длиной 5 см и толщиной 0,5 см, содержащих по 0,0005 г атропина сульфата (Atropini sulfas) в каждой. Назначить для введения в мочеиспускательный канал по одной палочке 1 раз в день.

Rp.: Atropini sulfatis 0,0005
Olei Cacao q.s.
ut fiat bacillus longitudine 5 cm
et crassitudine 0,5 cm
D.t.d.N. 6
S. Вводить в мочеиспускательный канал
по 1 палочке 1 раз в день.

Пластыри – Emplastra
(Пластырь – им. п. ед. ч. Emplastrum,
род. п. ед. ч. Emplastri)

Пластыри – лекарственная форма в виде пластичной массы, обладающей способностью размягчаться при температуре тела и прилипать к коже, или в виде той же массы на плоском носителе. Используют пластыри для наружного применения.

По агрегантному состоянию различают твердые и жидкие пластыри.

Твердые пластыри при комнатной температуре имеют плотную консистенцию и размягчаются при температуре тела.

Жидкие пластыри (кожные клеи) представляют собой летучие жидкости, оставляющие на коже после испарения растворителя пленку.

Большинство используемых в современной медицинской практике пластырей изготовляются фармацевтической промышленностью.

Твердые пластыри выпускают намазанными на ткань либо в виде конических и цилиндрических блоков. В зависимости от этого среди твердых пластырей следует различать намазанные и ненамазанные.

Жидкие пластыри выпускают в бутылях и флаконах. В последние годы некоторые жидкие пластыри выпускают в аэрозольных баллонах.

При выписывании пластырей пользуются сокращенной прописью. В прописях намазанных пластырей делают указание об их размерах. Ненамазанные и жидкие пластыри выписывают общим количеством (не разделенным на отдельные дозы).

Пример прописи пластыря куском

Выписать 50,0 г простого свинцового пластыря (Emplastrum Plumbi simplex). Слегка подогреть, нанести на материал и приложить к пораженному участку кожи.

Rp.: Emplastri Plumbi simplicis 50,0
D.S. Слегка подогреть, нанести на
материал и приложить к пораженному
участку кожи.

Условно к этой разновидности лекарственных форм можно отнести и так называемые трансдермальные системы. Однако это более сложная современная лекарственная форма, в которой действующее вещество связано с определенной матрицей. Этот комплекс обеспечивает практически равномерное высвобождение активного вещества и поддержание в крови его стабильной концентрации в течение довольно длительного времени. Нередко в трансдермальные системы добавляют вещества, облегчающие прохождение препарата (особенно если он недостаточно липофилен) через кожную поверхность.

3. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К твердым лекарственным формам относятся таблетки, драже, порошки, гранулы, пилюли.

Таблетки – Tabulettae
(Таблетка – им. п. ед. ч. Tabuletta,
вин. п. ед. ч. Tabulettam,
вин. п. мн. ч. Tabulettas,
тв. п. мн. ч. in tabulettis)

Таблетки представляют собой твердые дозированные лекарственные формы, получаемые прессованием лекарственных веществ или смесей лекарственных и

вспомогательных веществ. Таблетки предназначаются преимущественно для внутреннего применения. Некоторые виды таблеток используют для наружного применения (после предварительного растворения). Таблетки являются удобной лекарственной формой: они сохраняются длительное время, маскируют неприятный вкус препаратов, портативны.

Таблетки изготовляют фармацевтической промышленностью с помощью специальных машин. В качестве вспомогательных веществ применяют сахар, крахмал, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, какао, раствор желатины, воду, спирт и др.

При длительном хранении таблеток перед употреблением их проверяют на распадаемость.

Выписывают таблетки без указания constituens независимо от дозы лекарственного средства. Это объясняется тем, что изготавливают их заводским способом по стандартным прописям с применением тех или иных наполнителей.

При выписывании лекарственных веществ в таблетках можно пользоваться двумя формами прописи. Наиболее распространенной является пропись, в которой указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу, далее следует предписание о количестве назначаемых таблеток – D.t.d.N.... in tabulettis (Выдай такие дозы числом... в таблетках).

Второй вариант прописи таблеток начинается с указания лекарственной формы, т.е. со слова Tabulettam (вин. п. ед. ч.), затем указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу. Пропись заканчивают обозначением числа таблеток – D.t.d.N.... (Выдай такие дозы числом...) и сигнатурой.

Магистральных прописей таблеток не существует.

Примеры рецептов

Выписать 12 таблеток, содержащих по 0,00025 г дигоксина (Digoxinum). Назначить по 1 таблетке 2 раза в день.

1-й вариант

Rp.: Digoxini 0,00025
D.t.d.N. 12 in tabulettis
S. По 1 таблетке 2 раза в день.

2-й вариант

Rp.: Tabulettam Digoxini 0,00025
D.t.d.N. 12
S. По 1 таблетке 2 раза в день.

Таблетки, имеющие в своем составе 2 и более лекарственных веществ, выписывают в рецептах, пользуясь приведенными выше вариантами прописи.

Примеры рецептов

Выписать 6 таблеток, содержащих по 0,3 г парацетамола (Paracetamolum), 0,03 г кофеина (Coffeinum) и 0,08 г кодеина (Codeinum). Назначить по 1 таблетке при головной боли.

1-й вариант

Rp.: Paracetamoli 0,3
Coffeini 0,03
Codeini 0,08
D.t.d.N. 6 in tabulettis
S. По 1 таблетке при головной боли.

2-й вариант

Rp.: Tabulettam Paracetamoli 0,3
et Coffeini 0,03
cum Codeino 0,08
D.t.d.N. 6
S. По 1 таблетке при головной боли.

Некоторые таблетки, в состав которых входит несколько лекарственных веществ, известны под специальным коммерческим названием, например таблетки «Аэрон», таблетки «Пенталгин» (Tabulettae «Aeronum», Tabulettae «Pentalginum»). При выписывании таких таблеток пропись начинают с названия лекарственной формы. Tabulettas (таблетки – вин. п. мн. ч.). Затем указывают название таблеток в именительном падеже и их количество.

Пример рецепта

Выписать 20 таблеток «Никоверин» (Nicoverinum»). Назначить по 1 таблетке 2 раза в день.

Rp.: Tabulettas «Nicoverinum» N. 20
D.S. По 1 таблетке 2 раза в день.

Драже – Dragée
(Драже – вин. п. ед. ч. Dragée)

Драже – твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Драже изготавливают заводским способом.

В качестве вспомогательных веществ применяют сахар, крахмал, пшеничную муку, какао, шоколад, пищевые лаки, красители и др. Масса драже не должна превышать 1,0 г.

ГФХ предусматривает испытания драже на распадаемость, а также количественное определение входящих в них веществ.

Выпускают драже в упаковке, предохраняющей их от внешних воздействий и удобной для отпуска.

Существует только одна форма прописи драже. Пропись начинается с указания лекарственной формы (Dragee – вин. п. ед. ч.), затем следуют название лекарственного вещества, его разовая доза, обозначение количества драже (D.t.d.N.) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 20 драже, содержащих по 0,05 г диазолина (Diazolinum). Назначить по 1 драже 2 раза в день.

Rp.: Dragée Diazolini 0,05
D.t.d.N. 20
S. По 1 драже 2 раза в день.

В ряде случаев для пролонгирования действия отдельных лекарственных веществ их изготовляют в виде микродраже, которые представляют собой небольшие по размерам и покрытые тонкой защитной пленкой гранулы, получаемые методом дражирования. В качестве самостоятельной лекарственной формы микродраже обычно не применяют. Их используют главным образом при производстве таблеток, спансул (см.) и некоторых других лекарственных форм.

Порошки – Pulveres
(Порошок – им. п. ед. ч. Pulvis,
род. п. ед. ч. Pulveris)

Порошки – это твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести. В форме порошка могут быть выписаны различные синтетические препараты, продукты жизнедеятельности некоторых микроорганизмов (антибиотики), вещества растительного и животного происхождения.

В порошках не выписывают гигроскопические вещества (кальция хлорид, натрия бромид, калия ацетат и др.), вещества, которые при взаимном смешивании образуют влажные массы и жидкости, легко разлагаются (серебра нитрат в смеси с органическими веществами) или дают взрывчатые смеси.

Различают: 1) порошки простые (состоящие из одного вещества) – pulveres simplices; 2) порошки сложные (состоящие из 2 и более ингредиентов) – pulveres compositi; 3) порошки, разделенные на отдельные дозы, – pulveres divisi; 4) порошки неразделенные – pulveres indivisi.

Порошки для наружного применения выписывают не разделенными на дозы. Используют их в виде мельчайших порошков (pulveres subtilissimi) для нанесения на раневые поверхности и слизистые оболочки. Степень измельчения имеет определенное значение. Так, мельчайшие порошки при местном применении не вызывают механического раздражения, обладают большой адсорбирующей поверхностью.

Выписывают такие порошки в количестве от 5,0 до 100,0 г и более. В рецепте при этом указывают название лекарственного препарата, его общее количество и степень измельчения.

Примеры рецептов

Пропись простого неразделенного порошка

1. Выписать 20,0 г мельчайшего порошка стрептоцида (Streptocidum). Назначить для нанесения на рану.

Rp.: Streptocidi subtilissimi 20,0
D.S. Для нанесения на рану.

Пропись сложного неразделенного порошка

2. Выписать мельчайший порошок, содержащий 125 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли (Benzylpenicillinum-natrium) и 5,0 г этазола (Aethazolum). Назначить для вдувания в нос.

Rp.: Benzylpenicillinum-natrii 125 000 ED
Aethazoli 5,0
M.f. pulvis subtilissimus
D.S. Для вдувания в нос.

В случае, если лекарственное средство является лишь частью сложного порошка для присыпки (Aspersio), а остальное количество порошка составляют индифферентные вещества, возможна сокращенная пропись присыпки. Промышленность выпускает 2% и 5% присыпку амиказола.

Пример рецепта

Выписать 10,0 г 2% присыпки амиказола (Amycazolum). Для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Aspersionis Amycazoli 2% – 100,0
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Порошки для внутреннего применения могут быть неразделенными и разделенными. В виде неразделенных порошков назначают вещества, точность дозировки которых не имеет большого значения (например, натрия сульфат, магния окись).

Пример рецепта

Выписать 30,0 г магния окиси (Magnesii oxydum). Назначить по 1/4 чайной ложки 2 раза в день.

Rp.: Magnesii oxydi 30,0
D.S. По 1/4 чайной ложки
2 раза в день.

Порошки для внутреннего применения обычно выписывают разделенными на отдельные дозы. В рецепте при этом указывают лекарственное вещество с обозначением разовой дозы. Затем дается указание фармацевту о количестве порошков: D.t.d.N.... (Dentur tales doses numero. – Пусть будут выданы такие дозы числом...).

В случае выписывания сложных порошков в рецепте указывают M.f. pulvis (Misce ut fiat pulvis. – Смешай, чтобы образовался порошок).

Средняя масса разделенного порошка может колебаться от 0,3 до 0,5 г. Масса порошка должна быть не менее 0,1 г и не более 1,0 г.

При выписывании лекарственных веществ, доза которых меньше 0,1 г, для увеличения массы порошка добавляют индифферентные вещества, чаще всего сахар (Saccharus), обычно в количестве 0,3 г – для получения средней массы порошка.

К порошкам растительного происхождения (из листьев, корней и других частей растений) индифферентные вещества добавляют, если масса порошка менее 0,05 г. Пропись порошков растительного происхождения начинают со слова Pulveris (порошка), затем указывают часть растения, его название (например, Pulveris radicis Rhei) и дозу.

Примеры рецептов

Пропись простого разделенного порошка

1. Выписать 24 порошка панкреатина (Pancreatinum) по 0,6 г. Назначить по 1 порошку 3 раза в день перед едой.

Rp.: Pancreatini 0,6
D.t.d.N. 24
S. По 1 порошку 3 раза в день
перед едой.

Пропись сложного разделенного порошка

2. Выписать 10 порошков, содержащих по 0,02 г папаверина гидрохлорида (Papaverini hydrochloridum) и 0,01 г фенобарбитала (Phenobarbitalum). Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02
Phenobarbitali 0,01
Sacchari 0,3
M.f. pulvis
D.t.d.N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день.

Летучие и гигроскопичные порошки отпускают в упаковке из пергамента, вощеной (Charta cerata) или парафинированной (Charta paraffinata) бумаги, о чем указывают в рецепте (D.t.d. N..in charta cerata).

Гранулы – Granula
(Гранула – им. п. ед. ч. Granulum,
род. п. ед. ч. Granuli,
род. п. мн. ч. Granulorum)

Гранулы – твердая лекарственная форма в виде однородных частиц (крупинки, зернышки) округлой, цилиндрической или неправильной формы; предназначены для внутреннего применения. Согласно требованиям ГФХ, размер гранул должен быть 0,2–3 мм.

Гранулы – лекарственная форма, изготовляемая на предприятиях фармацевтической промышленности. В качестве вспомогательных веществ при производстве гранул используют сахар, виннокаменную кислоту, натрия гидрокарбонат, крахмал, глюкозу, тальк, сахарный сироп, пищевые красители и некоторые другие вещества.

В гранулах выпускают обычно лекарственные вещества, обладающие неприятным запахом, вкусом, оказывающие местнораздражающее действие и т.п., но отличающиеся, как правило, низкой токсичностью.

В рецептах гранулы, как и прочие лекарственные формы, выпускаемые фармацевтической промышленностью, выписывают, пользуясь сокращенным вариантом прописи, т.е. приводя название лекарственной формы, лекарственного вещества и его количество.

Гранулы – недозированная лекарственная форма, поэтому в рецепте указывается общее количество гранул (на все приемы).

Дозируют гранулы чаще чайными ложками. Некоторые виды гранул перед употреблением растворяют в воде и принимают как жидкие лекарственные формы (чайными или столовыми ложками).

Пример рецепта

Выписать 100,0 г гранул натрия пара-аминосалицилата (Natrii para-aminosalicylas). Назначить по 1 чайной ложке 3 раза в день через 1 ч после еды.

Rp.: Granulorum Natrii para-aminosalicylatis 100,0
D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день
через 1 ч после еды.

Пилюли – Pilulae
(Пилюли – им. п. ед. ч. Pilula,
род. п. ед. ч. Pilulae)

Пилюли – твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде шариков массой 0,1–0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы.

В настоящее время пилюли выписывают крайне редко. Они вытеснены таблетками и драже как значительно более удобными формами.

Пилюли состоят из лекарственных веществ и пилюльной массы (Massa pilularum), которая является constituens. В качестве вспомогательных веществ для получения пилюльной массы используют экстракт и порошок солодового корня, крахмал, сахар, камеди, белую глину, воду, спирт, глицерин и др.

Выписывают обычно 25, 30 пилюль или кратные им количества, так как пилюльные ножи, с помощью которых готовят пилюли, рассчитаны именно на это число. В прописях пилюль указывают количество лекарственного препарата сразу на все пилюли.

При выписывании пилюль разрешается пользоваться простым вариантом прописи без точного указания количества пилюльной массы. В рецепте обычно пишут: Massae pilularum q.s. ut f. pilulae N. ...(Massae pilularum quantum satis ut fiant pilulae numero... Массы пилюльной сколько потребуется, чтобы образовались пилюли числом...).

Пример рецепта

Выписать 50 пилюль, содержащих по 0,001 г стрихнина нитрата (Strychnini nitras). Назначить по 1 пилюле 2 раза в день.

Rp.: Strychnini nitratis 0,05
Massae pilularum q.s.
ut f. pilulae N. 50
D.S. По 1 пилюле 2 раза в день.

Прочие твердые лекарственные формы

Кроме таблеток, драже, порошков, гранул и пилюль, в современной медицинской практике используют некоторые другие разновидности твердых лекарственных форм, к числу которых относятся, например, карамели и пастилки.

Карамели (Caramel) – твердые лекарственные формы, приготавливаемые путем смешения лекарственных веществ с сахаром и патокой[1]. Для придания карамелям необходимого цвета и органолептических свойств в смесь вводят красящие, вкусовые и ароматические добавки.

Карамели используют главным образом для лечения заболеваний слизистых оболочек полости рта и глотки. Для этого карамели держат во рту до полного рассасывания. Так, фармацевтической промышленностью в виде карамели выпускают противогрибковый и антибактериальный препарат декамин.

Пастилки, или троше (Trochiscius – им. п. ед. ч.; Trochisci – род. п. ед. ч.), – твердые лекарственные формы в виде плотных масс плоской формы, получаемые путем смешивания лекарственных веществ с сахаром и слизями.

В форме пастилок назначают преимущественно лекарственные вещества, применяемые для лечения заболеваний слизистых оболочек ротовой полости. Для этого пастилки держат во рту до полного рассасывания. В ряде случаев пастилки назначают внутрь при лечении некоторых заболеваний пищеварительного тракта.

4. КАПСУЛЫ

Капсулы – Capsulae
(Капсула – им. п. ед. ч. Capsula,
род. п. ед. ч. Capsulis)

Капсулы представляют собой оболочки для дозированных порошкообразных, пастообразных, гранулированных или жидких лекарственных веществ, применяемых внутрь.

[1] Патока – продукт неполного гидролиза крахмала.

В капсулах выпускают лекарственные препараты, обладающие неприятным вкусом, запахом или оказывающие раздражающее действие.

Используют капсулы желатиновые или из полимеров.

Капсулы желатиновые – Capsulae gelatinosae – различают: а) мягкие, или эластичные, – Capsulae gelatinosae molles s. elasticae; б) твердые – Capsulae gelatinosae durae; в) с крышечками – Capsulae gelatinosae operculatae.

Мягкие и твердые желатиновые капсулы имеют шарообразную, яйцевидную или продолговатую форму и вмещают 0,1–0,5 г лекарственных веществ.

Капсулы с крышечками представляют собой открытые с одной стороны и округлые с закрытого конца цилиндры, свободно входящие один в другой, не образуя зазоров.

Для получения желатиновых капсул, устойчивых к действию желудочного сока и распадающихся в кишечнике, их обрабатывают парами раствора формальдегида или его спиртовым раствором. Такие капсулы называются глютоидными (Capsulae glutoidales).

При выписывании лекарственных веществ в капсулах в рецепте необходимо указать: отпустить в желатиновых капсулах (in capsulis gelatinosis).

Примеры рецептов

1. Выписать 20 порошков, содержащих по 0,1 г бромкамфоры (Bromcamphora) и 0,05 г хинидина сульфата (Chinidini sulfas) в желатиновых капсулах. Назначить по 1 капсуле 2 раза в день.

Rp.: Bromcamphorae 0,1
Chinidini sulfatis 0,05
M.f. pulvis
D.t.d.N. 20 in capsulis gelatinosis
S. По 1 капсуле 2 раза в день.

2. Выписать 15 желатиновых эластичных капсул, содержащих по 1,0 г масла касторового (Oleum Ricini). Назначить все капсулы в течение 30 мин.

Rp.: Olei Ricini 1,0
D.t.d.N. 15 in capsulis gelatinosis elasticis
S. Принять все капсулы в течение 30 мин

Современная фармацевтическая промышленность выпускает ряд лекарственных веществ в виде микрокапсул.

Микрокапсулы представляют собой микрочастицы твердых, жидких или газообразных лекарственных веществ, покрытые тонкой оболочкой из пленкообразуюших материалов (желатин, жировые вещества, полимеры).

Микрокапсулированные формы препаратов предназначены для различных целей (например, для предохранения малостойких лекарственных веществ от воздействия факторов внешней среды, для маскировки неприятного вкуса или запаха веществ, устранения местнораздражающего действия, пролонгирования эффекта лекарств и т.д.).

Для практического применения микрокапсулы отдельных веществ изготавливают не только в виде самостоятельных лекарственных форм. В ряде случаев микрокапсулированные лекарственные вещества выпускают в виде таблеток, спансул[1] и других лекарственных форм.

---

[1] Спансулы (*spansulae*) – твердые желатиновые капсулы, содержащие определенное количество гранул, микродраже или микрокапсул лекарственного вещества.

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Путем инъекций осуществляют парентеральное введение лекарственных средств: подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, субарахноидальное.

Для инъекций используют различные лекарственные формы: для подкожного введения – чаще водные растворы; для внутримышечного – водные и масляные растворы, а также суспензии; для внутривенного – водные растворы.

Нередко растворы или суспензии для инъекций готовят непосредственно перед применением. В этих случаях лекарственные вещества для инъекций выписывают и отпускают в ампулах или флаконах в сухом виде (в виде порошка, лиофилизированной массы) и растворяют или разводят перед употреблением.

В качестве растворителей для инъекционных растворов чаще используют воду для инъекций, некоторые растительные масла, иногда разведенный спирт этиловый (до 33%).

Лекарственные формы для инъекций (pro injectionibus)[1] должны быть стерильными, стойкими, апирогенными (не вызывать повышения температуры тела); растворы должны быть свободными от механических примесей и в ряде случаев изотоничными.

Стерильность лекарственных форм для инъекций достигается их стерилизацией либо изготовлением в асептических условиях.

В медицинской практике из лекарственных форм для инъекций используют в основном формы промышленного производства: ампулы, флаконы[2].

Реже лекарственные формы для инъекций готовят в аптеке. Обычно в аптеках готовят растворы для инъекций, которые отпускают в герметически закупоренных флаконах (склянках) вместимостью 5–1000 мл. На флаконы наклеивают этикетки «Стерильно».

Лекарственные формы в ампулах выписывают следующим образом. При выписывании в ампулах сухого вещества (порошки, лиофилизированные массы) указывают название вещества и его количество в одной ампуле. Затем следуют D.t.d.N. ... in ampullis (Выдай таких доз числом...в ампулах), S. и сигнатура. В сигнатуре указывают порядок растворения (разведения) вещества, путь введения раствора (суспензии), время инъекций. Никаких указаний о стерилизации вещества не дают.

Пример рецепта

Выписать 6 ампул винкристина (Vincristinum), содержащих по 0,005 г препарата. Назначить для внутривенного введения по 0,005 г 1 раз в неделю, предварительно растворив содержимое ампулы в 5 мл изотонического стерильного раствора натрия хлорида.

---

[1] Определение «pro injectionibus», добавляемое в ГФХ к латинским названиям лекарственных форм для инъекций (например, Solutio Proserini 0,05% pro injectionibus), означает специальные требования, которые ГФХ предъявляет к таким лекарственным формам. При выписывании подобных препаратов об их применении в виде инъекций свидетельствуют форма выпуска (ампулы, флаконы), а также сигнатура. «Pro injectionibus» писать в рецепте не следует, так как это само собой разумеется.

[2] Из других форм для инъекций следует указать шприц-тюбики (им. п. ед. ч. spritz-tubula, тв. п. ед. ч. spritz-tubulis). Они представляют собой полиэтиленовые шприцы, соединенные с иглами (игла закрыта герметическим колпачком). Шприц-тюбики предназначены для одноразового использования при оказании неотложной помощи, в полевых условиях и т.п.

Rp.: Vincristini 0,005
D.t.d.N. 6 in ampullis
S. Содержимое ампулы растворить
в 5 мл изотонического стерильного раствора
натрия хлорида. Вводить внутривенно 1 раз в неделю.

При выписывании в ампулах растворов, суспензий вначале указывают лекарственную форму: Solutionis ... (Раствора...), Suspensionis... (Суспензии...), затем – название лекарственного вещества, характер раствора (если это необходимо), концентрацию раствора или суспензии в процентах (другие обозначения концентрации в данном случае не приняты) и количество. После этого следуют D.t.d.N. ... in ampullis (Выдай таких доз числом ... в ампулах), S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать 10 ампул, содержащих по 50 мл 40% раствора глюкозы (Glucosum). Назначить для внутривенного введения по 50 мл.

Rp.: Solutionis Glucosi 40% – 50 ml
D.t.d.N. 10 in ampullis
S. Для внутривенного введения по 50 мл.

2. Выписать 6 ампул, содержащих по 1 мл 2,5% суспензии дезоксикортикостерона триметилацетата (Desoxycorticosteroni trimethylacetas). Назначить по 1 мл внутримышечно 1 раз в 2 нед.

Rp.: Suspensionis Desoxycorticosteroni
trimethylacetatis 2,5% – 1 ml
D.t.d.N. 6 in ampullis
S. Вводить по 1 мл внутримышечно 1 раз в 2 нед.

Кроме указанных лекарственных форм, в ампулах выписывают новогаленовы препараты (см. ниже, пример 1), жидкие органопрепараты (см. пример 2), растворы лекарственных веществ, выпускаемые промышленностью и имеющие определенное название (см. пример 3).

Во всех случаях после Rp.: указывают только название препарата и его количество. Далее следуют D.t.d.N. ... in ampullis, S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл дигален-нео новогаленового препарата (Digalen-neo). Назначить для подкожного введения по 1 мл 1 раз в день.

Rp.: Digalen-neo 1 ml
D.t.d.N. 10 in ampullis
S. Вводить подкожно по 1 мл 1 раз в день.

2. Выписать 12 ампул, содержащих по 1 мл (5 ЕД) жидкого органопрепарата питуитрина (Pituitrinum). Назначить под кожу по 1 мл 1 раз в день.

Rp.: Pituitrini 1 ml (5 ED)
D.t.d.N. 12 in ampullis
S. Вводить под кожу по 1 мл 1 раз в день.

3. Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл кордиамина (Cordiaminum – 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты). Назначить по 1 мл под кожу 2 раза в день.

Rp.: Cordiamini 1 ml
D.t.d.N. 10 in ampullis
S. Вводить под кожу по 1 мл 2 раза в день.

Многие лекарственные средства для инъекций (порошки, растворы, суспензии и др.) выпускают во флаконах. Флаконы удобны тем, что в них можно *ex tempore*, т.е. непосредственно перед применением, асептически готовить (растворять, разводить) лекарственные средства. Кроме того, содержимое флакона можно вводить в несколько приемов, сохраняя при этом стерильность препарата.

При выписывании лекарств во флаконах в рецептах соблюдаются в общем те же правила, что и при выписывании их в ампулах. Различие заключается в том, что после D.t.d.N. ... никаких обозначений не делают (слово «флакон» нигде не упоминается).

Примеры рецептов

1. Выписать 12 флаконов, содержащих по 500 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли (Benzylpenicillinum-natrium). Назначить для внутримышечного введения по 500 000 ЕД 4 раза в сутки. Предварительно содержимое флакона развести в 2 мл 0,5% раствора новокаина.

Rp.: Benzylpenicillinum-natrii 500 000 ED
D.t.d.N. 12
S. Содержимое флакона развести в 2 мл
0,5% раствора новокаина. Вводить
внутримышечно по 500 000 ЕД 4 раза в сутки.

2. Выписать 6 флаконов, содержащих по 5 мл 2,5% суспензии гидрокортизона ацетата (Hydrocortisoni acetas). Назначить для введения в полость пораженного сустава по 1,5 мл 1 раз в неделю.

Rp.: Suspensionis Hydrocortisoni
acetatis 2,5% – 5 ml
D.t.d.N. 6
S. Вводить по 1,5 мл в полость пораженного сустава
1 раз в неделю.

3. Выписать 6 флаконов, содержащих по 5 мл (40 ЕД в 1 мл) инсулина (Insulinum). Назначить для подкожного введения по 0,5 мл (20 ЕД) 2 раза в день.

Rp.: Insulini 5 ml (a 40 ED – 1 ml)
D.t.d.N. 6
S. Вводить под кожу по 0,5 мл 2 раза в день.

При выписывании лекарственных форм для инъекций, которые изготавливают в аптеках (обычно растворы), обязательно указание в рецепте о стерилизации лекарства. В рецепте после обозначения лекарства отмечают: Sterilisetur! (Пусть будет простерилизовано!). Если лекарство содержит несколько ингредиентов, после их перечисления пишут: M. Sterilisetur! Затем следуют D.S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать 500 мл 0,9% стерильного изотонического раствора натрия хлорида (Solutio Natrii chloridi isotonica 0,9%). Назначить для подкожного капельного введения.

Rp.: Solutionis Natrii chloridi
isotonicae 0,9% – 500 ml
Sterilisetur!
D.S. Для подкожного капельного введения.

2. Выписать 200 мл 0,25% стерильного раствора новокаина (Novocainum) в 0,6% растворе натрия хлорида (Natrii chloridum). Для инфильтрационной анестезии.

Rp.: Novocaini 0,5
Solutionis Natrii chloridi 0,6% – 200 ml
M. Sterilisetur!
D.S. Для инфильтрационной анестезии.

Если в состав лекарственной формы для парентерального введения входят вещества, легко разлагающиеся при нагревании, например раствор адреналина, то их добавляют асептически после стерилизации основного раствора. При этом в рецепте пишут: Adde aseptice (Добавь асептично).

Пример рецепта

Выписать 500 мл 0,25% раствора лидокаина (Lidocainum) на изотоническом 0,9% растворе натрия хлорида (Natrii chloridum) с добавлением 30 капель 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (Adrenalini hydrochloridum). Для инфильтрационной анестезии.

Rp.: Lidocaini 1,25
Solutionis Natrii chloridi
isotonicae 0,9% ad 500 ml
M. Sterilisetur!
Adde aseptice
Solutionis Adrenalini
hydrochloridi 0,1% gtts XXX
M.D.S. Для инфильтрационной анестезии.

6. РАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Лекарственные формы, приведенные в этой главе, – пленки глазные и аэрозоли – представляют собой относительно новые лекарственные формы, которые тем не менее уже достаточно широко используются в современной медицинской практике.

Пленки глазные – Membranulae ophthalmicae,
(Пленки глазные – им. п. ед. ч. Membranulae ophthalmicae, s. Lamellae;
вин. п. ед. ч. Membranulas ophthalmicas, s. Lamellas)

Пленки глазные – это стерильные полимерные пленки размером 9×4,5×0,35 мм, содержащие лекарственные вещества в определенных дозах и растворимые в слезной жидкости. В герметически закрытых флаконах такие пленки сохраняют стабильность до 1 года.

Пленка, помещенная на конъюнктиву глаза, быстро смачивается слезной жидкостью, и начинается постепенное растворение полимера. Раздражения конъюнктивы при этом не происходит. Зрение также не нарушается, поскольку коэффициенты рефракции полимерного раствора и слезной жидкости одинаковы.

Терапевтическая концентрация лекарственных веществ в конъюнктивальном мешке при применении пленок глазных может сохраняться в течение 24 ч и более.

По сравнению с глазными каплями пленки глазные имеют следующие преимущества: позволяют более точно дозировать лекарственные средства и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата, легче сохранять стерильность, бóльшую стабильность.

В настоящее время в медицинской практике используют пленки глазные (Membranulae ophthalmicae), содержащие пилокарпина гидрохлорид (cum Pilocarpini chydrochlorido), атропина сульфат (cum Atropini sulfate), флореналь (cum Florenalo), сульфапиридазин-натрий (cum Sulfapyridazinum-natrio), неомицина сульфат (cum Neomicini sulfate), дикаин (cum Dicaino) и др.

Выписывают пленки глазные в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать 30 пленок глазных, содержащих пилокарпина гидрохлорид (Membranulae ophthalmicae cum Pilocarpini hydrochlorido). Помещать по 1 пленке за край нижнего века 1 раз в сутки ежедневно.

Rp.: Membranulas ophthalmicas
cum Pilocarpini hydrochlorido N. 30
D.S. Помещать по 1 пленке за край нижнего века ежедневно.

Аэрозоли – Aerosola
(Аэрозоль – им. п. ед. ч. Aerosolum,
вин. п. ед. ч. Aerosolum)

Аэрозоли[1] – это аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой являются воздух, газ или смесь газов, а дисперсионной фазой – частицы твердых или жидких веществ величиной от 1 мкм до нескольких десятков микрометров.

В медицинской практике используют аэрозоли, представляющие собой пары летучих жидких или твердых лекарственных веществ. Примером могут служить смеси летучих лекарственных средств, выпускаемые в карманных ингаляторах для индивидуального пользования, например «Ингакамф» (применяется при рините).

В лечебных учреждениях с помощью специальных стационарных ингаляторов аэрозоли лекарственных веществ (например, антибиотиков) получают путем их диспергирования паром или сжатым воздухом.

В последние годы все большее применение получают аэрозольные упаковки, которые представляют собой небольшие специальные баллоны с клапанным устройством и распылительной головкой. Внутри баллона находятся лекарственный препарат (раствор, эмульсия, суспензия и др.) и пропеллент, т.е. эвакуирующий (выталкивающий) газ. Указанная смесь находится в баллоне под давлением (обычно 2–3 атм) и выделяется в виде аэрозоля при нажатии клапана. Преимущество аэрозольных упаковок состоит в удобстве применения, портативности, защите лекарственного препарата от высыхания и загрязнения. Кроме того, нередко подобные упаковки снабжены специальным устройством, позволяющим дозировать лекарственное средство. В медицинской практике аэрозоли используют для ингаляции либо для наружного применения.

Для ингаляций применяют аэрозоли с размером аэрозольных частиц 0,5–10 мкм. В первую очередь это лекарственные аэрозоли для лечения заболеваний

---

[1] *Aer* (греч.) – воздух, *solutio* (лат.) – раствор.

легких и верхних дыхательных путей (бронхиальная астма, бронхиты и др.). К таким препаратам относятся «Эфатин», «Камфомен» и др.

Выписывают аэрозоли в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать одну упаковку аэрозоля «Эфатин» (Aerosolum «Ephatinum»). Проводить 3 ингаляции в сутки.

Rp.: Aerosolum «Ephatinum» N. 1
D.S. По 3 ингаляции в сутки.

Для наружного применения используют аэрозольные препараты в форме растворов, линиментов, пены, пластической пленки и др. Такие препараты применяют в дерматологии, хирургии, гинекологии.

УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

А

Б

В

Г

Д

Ж

З

И

Й

Л

М

Н

О

П

Р

С

Т

Х

Ц

Ч

Э

Я

ФАРМАКОЛОГИЯ

бник
вузов